

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin Auguste Victoria Haus)
Direktor: Prof. Dr. med. H. Helge

DER EINFLUSS VON HUMANALBUMIN AUF DEN EFFEKT DER FOTOTHERAPIE BEI GUNN-RATTEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Armin Steigerwald
Schöllkrippen

1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546607_0058

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin

(Kaiserin Auguste Victoria Haus)

Direktor: Prof. Dr. med. H. Helge

Der Einfluß von Humanalbumin auf den Effekt
der Fototherapie bei Gunn-Ratten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Armin Steigerwald

Schöllkrippen

Referent : Prof. Dr. med. L. Ballowitz

Korreferent: Prof. Dr. Dr. U. Hegel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 29. 4. 1983

Inhaltsverzeichnis

Seite:

<u>I.</u>	<u>Einleitung</u>	4
<u>II.</u>	<u>Material und Methoden</u>	9
	a) Versuchstier: Gunn-Ratte.....	9
	b) Versuchsaufbau.....	11
	c) Versuchsdurchführung.....	13
	d) Humanalbumin.....	16
	e) Fehlerquellen.....	17
<u>III.</u>	<u>Versuchsplan</u>	18
<u>IV.</u>	<u>Ergebnisse</u>	23
	a) Versuche, bei denen die Ratten im Dunkeln gehalten wurden (Versuchsreihen Nr. 1 - 8).....	23
	b) Versuche, bei denen die Ratten eine Fototherapie mit blauem Licht erhielten (Versuchsr. Nr. 9 - 16).....	35
	c) Versuche, bei denen die Ratten eine Fototherapie mit weißem Licht erhielten (Versuchsr. Nr. 17 + 18).....	49
<u>V.</u>	<u>Auswertung</u>	51
	a) Zeichenerklärung.....	51
	b) Die Formeln für die wichtigsten Funktionen.....	53
	c) Die wichtigsten Parameter in Zahlen.....	57
<u>VI.</u>	<u>Diskussion</u>	58
	a) Diskussion der Versuche, bei denen die Ratten im Dunkeln gehalten wurden (Versuchsreihen Nr. 1 - 8).....	58
	b) Diskussion der Versuche, bei denen die Ratten eine Fototherapie erhielten.....	66
<u>VII.</u>	<u>Zusammenfassung</u>	74
<u>VIII.</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	76

I. Einleitung:

Bereits seit langem ist bekannt, daß Bilirubin - ein gelber Blutfarbstoff - in erhöhten Serumkonzentrationen Ganglienzellschädigungen im Hirnstamm eines Neugeborenen, einen sog. Kernikterus, verursachen kann (40). Kinder mit diesem Krankheitsbild können sterben oder verschiedene Spätfolgen, wie z.B. Cerebralparesen mit Athetosen, Krämpfe und geistige Retardierung davontragen.

Von entscheidender Relevanz bei der Ausbildung eines Kernikterus ist die Höhe des sog. "indirekten" Bilirubins (x). Dieses wird in der Leber mit Hilfe des Enzyms Glucuronyltransferase mit Glucuronsäure konjugiert. Es heißt nun Bilirubin-Glucuronid, konjugiertes Bilirubin oder "direktes" Bilirubin, ist gut wasserlöslich und kann mit der Galle und bei höheren Konzentrationen auch über die Niere ausgeschieden werden. Bilirubin-Glucuronid kann nicht in Nervenzellen eindringen und folglich auch nicht zur Ausbildung eines Kernikterus führen. Anders ist dies beim indirekten Bilirubin. Es kann die Blutbahn verlassen und sich in den Ganglienzellen des Hirnstamms anreichern. Als Grund hierfür nahm man bisher an, daß indirektes Bilirubin - im Gegensatz zu direktem Bilirubin - gut fettlöslich sei und deswegen gut in Gewebe, insbesondere gut in das Gehirn eindringen könne.

=====

- x Die beiden Begriffe "indirektes" und "direktes" Bilirubin beziehen sich auf die Reaktion des Bilirubins mit diazotierter Sulfanilsäure. Während "direktes" Bilirubin ohne weitere Zusätze - also direkt - zu einem Farbstoff reagiert, geschieht dies bei "indirektem" Bilirubin erst nach Zusatz von Coffein - also indirekt.

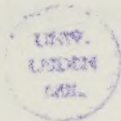
R. Brodersen (16) konnte jedoch nachweisen, daß indirektes Bilirubin sich in öligen Lösungsmitteln nicht, und in Fett schlecht löst. Als Grund, warum man lange Zeit eine apolare Molekülstruktur und Lipophilität bei indirektem Bilirubin vermutete, nennt Brodersen im wesentlichen die Tatsache, daß es sich mit polaren Lipoiden in Membranen verbindet.

Mustafa und King (31) demonstrierten als erste seinen toxischen Effekt in Mitochondrien, der durch Bindung an Lipide und nicht an Proteine des Mitochondriums verursacht wird. Laut Brodersen geschieht diese Anheftung an polare Gruppen in einer Fett-Wasser-Zwischenphase (16). Solche Komplexe bedeuten indes nicht, daß Bilirubin lipophil ist oder eine apolare Molekülstruktur hat.

Die Tatsache, daß es zur Ausbildung eines Kernikterus fast ausschließlich bei Neugeborenen und nicht bei Erwachsenen kommt, beruht auf dem Mangel des Ferments Glucuronyltransferase bei Neugeborenen und dem daraus resultierenden Anstieg des indirekten Bilirubins. Ihm ist eine Passage der Blut-Hirn-Schranke nur möglich, wenn es in freier Form vorliegt, also nicht an ein Trägermolekül gebunden ist.

Bennhold (11) erkannte schon 1932 die zentrale Rolle des Albumins als Trägereiweiß für indirektes Bilirubin.

Die Therapie einer Hyperbilirubinämie im Neugeborenenalter bestand früher ausschließlich in einer Austauschtransfusion. Seit jedoch Cremer et al. (17) 1958 das erste Mal erfolgreich die Fototherapie zur Behandlung des Neugeborenenikterus einsetzten, hat die Austauschtransfusion an Bedeutung verloren, da an ihrer Stelle oft eine Fototherapie durchgeführt werden kann. Im Gegensatz zur Austauschtransfusion sind bei der Fototherapie bisher keine wesentlichen negativen Folgen beschrieben worden.



Bei der Abschätzung der Kernikterusgefährdung eines Neugeborenen kann die Höhe der Serumbilirubinkonzentration (x) nur als ungefährender Anhaltspunkt gelten, da sie primär nichts über die Höhe der Konzentration des freien Bilirubins weder im Plasma, noch in der Umgebung der Ganglienzellen aussagt. Hsia et al. (26) kamen 1952 zu der Überzeugung, daß eine Kernikterusgefährdung unter einer SBK von 20 mg% (xx) so gut wie nicht, über 30 mg% jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit gegeben ist. An Bemühungen, dem Parameter Serumbilirubinkonzentration bei der Abschätzung der Kernikterusgefährdung weitere hinzuzufügen, hat es nicht gefehlt. Eine zentrale Rolle hierbei spielt wiederum das Albumin und seine Vehikelfunktion für Bilirubin. Es konnte z.B. beobachtet werden, daß sich bei Frühgeborenen schon bei niedrigerer SBK ein Kernikterus ausbildet als bei Reifgeborenen. Der Grund dafür ist unter anderem in der Unreife der Leber Frühgeborener und damit sowohl in einem Mangel an Glucuronyltransferase, als auch in einem Albuminmangel zu suchen (18).

Ist im Serum Neugeborener eine genügend hohe Albuminkonzentration vorhanden, so kann es zu einem Anstieg des freien Bilirubins kommen, wenn andere Substanzen Albuminbindungsstellen besetzen. Es konnte beobachtet werden, daß Kinder, die z.B. Sulfisoxazol erhielten, häufiger an einem Kernikterus erkrankten als Kinder, die nicht mit diesem Medikament behandelt wurden und dies, obwohl bei den mit Sulfisoxazol behandelten Kindern die SBK niedriger war als bei der Vergleichsgruppe (25,44).

=====

x künftig bezeichnet als SBK (Serum-Bilirubin-Konzentration)

xx 1 mg% = 17,1 μ mol/l = 1 mg/dl = 1 mg/100 ml

Begründet werden kann dies damit, daß Sulfisoxazol Albuminbindungsstellen besetzt, an die sich Bilirubin nicht mehr ankoppeln kann. Das dann freie Bilirubin kann die Blutbahn verlassen und in Gewebe eindringen. Odell (32) wies 1959 in einer Studie nach, daß organische Anionen, Salizylate und Sulfisoxazol Bilirubin aus seinen Eiweißbindungen entkoppeln können und ihm so die Passage durch semipermeable Membranen ermöglichen.

Die Funktion des Albumins als Carrierprotein ist seit langem bekannt. Pedersen et al. (36) konnten zeigen, daß Albumin auch während einer Bestrahlung in vitro seine Bindungskapazitäten nicht ändert. Die Autoren fanden jedoch nach der Bestrahlung eine verminderte Menge von an Albumin gebundenem Bilirubin. Der Grund dafür war eine durch die Bestrahlung bewirkte Isomerisierung von Bilirubin. Es wandelt sich - selbst durch eine nur kurze Zeit einwirkende Bestrahlung - Bilirubin von seiner ursprünglichen IX α Z-Form in die IX α E-Form um. Bilirubin-IX α -E ist nicht in der Lage intramolekulare Wasserstoffbindungen zu bilden, es löst sich von Albumin und kann mit der Galle oder über die Niere ausgeschieden werden. Diese Feststellung steht in Übereinstimmung mit Ostrows (35) Mitteilung, nach Bestrahlung von Gunn-Ratten erhöhte Mengen unkonjugierten Bilirubins in der Galle und im Harn der Tiere gefunden zu haben.

Wong et al. (51) führten 1972 zwei klinische Untersuchungen an Kindern durch, bei denen sie den Effekt von Humanalbumin auf den Erfolg der Fototherapie bei nicht hämolytisch bedingtem Neugeborenenikterus prüften. Es zeigte sich, daß nach einer 18-stündigen Fototherapie diejenigen Kinder, welche vorher mit Albumin behandelt worden waren, höhere Serumbilirubinkonzentrationen aufwiesen als jene, welche nur bestrahlt wurden.

Außerdem waren drei Gruppen von Kindern gebildet worden: Eine Gruppe, die mit Albumin und einer 48-stündigen Fototherapie, eine die nur mit einer 48-stündigen Fototherapie und eine Gruppe, die überhaupt nicht behandelt wurde. Es zeigte sich, daß die überhaupt nicht behandelte Gruppe die längste und die Gruppe, welche nur eine Fototherapie erhalten hatte, die kürzeste Hyperbilirubinämie hatte. Wong und Mitarbeiter schlossen daraus, daß die Fototherapie vermutlich primär im extravasalen Raum wirksam sei, und daß i.v. Applikationen von Albumin Bilirubin in den Intravasalraum zögen, wo es vermutlich außerhalb der Reichweite von blauem Licht sei.

Ballowitz und Mitarbeiter machten in der hiesigen Klinik bei Studien mit Gunn-Ratten, an denen sie die Wirkung von Stabilisatoren in kommerziellen Humanalbuminpräparaten prüften, die Beobachtung, daß Bilirubin sich an Stellen anreicherte, wo Albumin s.c. appliziert wurde. Es stellte sich die Frage, ob durch die Anreicherung des Bilirubins in dem s.c. Albumindepot mehr Bilirubin in die Reichweite des blauen Lichts gebracht wird und deshalb s.c. Albumininjektionen zu einer Verbesserung des Fototherapieeffekts beitragen können.

Sowohl die Beobachtung von Ballowitz und Mitarbeitern, als auch die Studie von Wong und Mitarbeitern, gaben Anlaß, den Einfluß von Albumin auf den Effekt der Fototherapie im Tierexperiment näher zu prüfen. Quantitative und qualitative Analysen erschienen notwendig, um zuverlässige Aussagen über Konzentrations/Zeit-Relationen zu treffen. Die Ergebnisse sollen im Rahmen dieser Arbeit dargestellt und diskutiert werden.

II. Material und Methoden:

a) Versuchstier: Gunn-Ratte

Gunn-Ratten sind Abkömmlinge der Wistar-Ratten und nach ihrem Entdecker C.H. Gunn (22) benannt. Ihr besonderes Merkmal ist ein hereditärer Mangel des Leberenzym Glucuronyltransferase, der zeitlebens anhält und autosomal rezessiv vererbt wird. Die Anomalie entspricht dem Crigler-Najjar`-Syndrom beim Menschen. Bei heterozygoten Tieren ist die Enzymaktivität zwar deutlich niedriger als bei Wistar-Ratten, sie reicht jedoch aus, um eine Hyperbilirubinämie, und somit einen Kernikterus zu verhüten. Bei homozygoten Tieren ist die Enzymaktivität nicht ausreichend. Die SBK dieser Tiere steigt in den ersten Lebenstagen auf Werte über 10 mg/100 ml an und pegelt sich bei 6 - 8 mg/100 ml nach etwa 20 Tagen ein.

Sterben die Ratten nicht schon in den ersten Lebenstagen an den Folgen des Kernikterus, lassen sich bei ihnen typische Krankheitserscheinungen feststellen: es sind dies Bewegungsstörungen, ein athetotischer Gang, verminderte Gewichtszunahme, Lethargie und Hypotonie.

Histologische Veränderungen in den Gehirnzellen sind etwa vom dritten Tage an nachzuweisen. In den einzelnen Zellen zeigen sich innerhalb des Zytoplasmas gelbe Granula, die die Zellen Kugelform annehmen lassen und zum Schrumpfen bringen. Die einzelnen Zellkerne verlieren ebenfalls ihre typische Kontur und lagern sich in der Peripherie an. Bei einer ikterischen Verfärbung des Gehirns sind insbesondere die Colliculi inferiores, die Thalamuskern, die Basalganglien, sowie das Kleinhirn betroffen (28).

In den von Bilirubin geschädigten Purkinje-Zellen sind histologische Veränderungen nachweisbar (24). Sie äußern sich in einer Verminderung der oxydativen Enzyme. (Die lysosomalen Fermente zeigen keine eindeutigen Veränderungen)

Die Stärke des Kernikterus ist je nach Höhe der SBK bei den einzelnen Tieren unterschiedlich ausgeprägt. Ebenso wie beim Menschen können bei Ratten gesundheitliche Beeinträchtigungen, wie z.B. Azidosen, Hypalbuminämien, Fieber und Hungerzustände die Gefahr eines Kernikterus verstärken (29).

Gunn-Ratten haben sich als ideale Versuchstiere erwiesen, wenn es darum ging, im Tierexperiment die Auswirkungen der verschiedensten Medikamente und Therapieformen auf eine Hyperbilirubinämie zu studieren.

b) Versuchsaufbau

Alle Ratten bekamen entweder eine Humanalbumin- oder NaCl-Lösung s.c., bzw. i.v. appliziert. Danach wurde ein Teil der Tiere mit blauem oder weißem Licht bestrahlt, der andere Teil in einem abgedunkelten Raum gehalten.

Um den störenden Einfluß von Licht möglichst gering zu halten, wurde der abgedunkelte Raum während der Blutentnahmen nur mit einer Kerze erleuchtet. Die Fototherapie erhielten die Tiere in Bestrahlungseinheiten, die bereits bei früheren Tierversuchen benutzt worden waren (2,4,6,7).

Die Einheiten bestanden aus 2 Lampengittern mit je 6 Leuchtstoffröhren. Hiermit war eine Bestrahlung der Tiere von oben und unten möglich. Die Ratten befanden sich in durchsichtigen Makrolonkäfigen (ohne Streu) etwa in der Mitte zwischen beiden Lampengittern. Der Abstand der Tierebene zu den Leuchtstoffröhren betrug ca. 30 cm. Die Makrolonkäfige waren oben mit einem Drahtgeflecht verschlossen, das eine Flasche Wasser und ausreichend Trockenfutter enthielt. Während des Versuchs wurden die Käfige mehrmals am Tag durch saubere ersetzt.

Die Bestrahlungseinheiten befanden sich in einem vor Tageslicht weitgehend geschützten Raum im Kellergeschoß. Während der Fototherapie betrug die Temperatur in den Käfigen $28 \pm 2^{\circ} \text{C}$. Mit Hilfe eines Ventilators wurden Temperaturanstiege über 30°C verhindert.

Für die Therapie mit blauem Licht wurden Leuchtstoffröhren von Philips, 20 W/52 BAM blue verwendet. Mit diesen Lampen konnten in früheren Versuchen von Ballowitz und Mitarbeitern die besten Bestrahlungserfolge erzielt werden (6,7). Für die Therapie mit weißem Licht wurden Osram daylight L 20 W/19-Leuchtstoffröhren verwendet.

Die effektive Bestrahlungsstärke E_{bili} (6) betrug auf der Tierebene für BAM blue 3,7, für Osram daylight 0,75 mW/cm^2 .

E_{bili} (die wirksame Bestrahlungsstärke) wurde mit einem Gerät (Digital- E_{bil} -Meter) gemessen, das in Zusammenarbeit mit dem Institut für Lichttechnik der TU eigens hierfür entwickelt worden ist (6). Es wurde bereits bei früheren Versuchen benutzt (6,7,37).

Dieses Gerät bewertet die einzelnen Wellenlängenbereiche des einfallenden Lichts nach ihrer biologischen Effektivität für die Fotoisomerisation des Bilirubins.

Mit dem Digital- E_{bil} -Meter ist es möglich, die effektive Bestrahlungsstärke direkt und auf einfache Art zu messen.

c) Versuchsdurchführung

Für alle Versuche wurden nur homozygote Tiere verwendet; sie ließen sich aufgrund ihrer ikterischen Verfärbung makroskopisch leicht von den heterozygoten unterscheiden.

Etwa die Hälfte der Tiere waren 3 - 5 Tage alte Rattenbabys, die andere Hälfte war 1 Monat alt.

Die Gruppe der 3 - 5 Tage alten Ratten bestand aus männlichen und weiblichen Tieren. Sie hatten noch kein Fell, wogen 6 - 11 g und wurden noch gesäugt. Bei dieser Altersgruppe hat sich noch kein Gleichgewicht zwischen Bilirubinproduktion (Zellmauserung) und -elimination eingestellt. (Es überwiegt die Bilirubinproduktion)

Die Gruppe der 1 Monat alten Tiere bestand ausschließlich aus weiblichen Ratten (45). Sie hatten ein dichtes Fell, wogen etwa 80 - 120 g und wurden nicht mehr gesäugt. Bei ihnen hatte sich das Gleichgewicht (steady state) zwischen Bilirubinproduktion und -elimination bereits eingestellt.

Alle Versuchstiere, die nicht mehr gesäugt wurden, erhielten standardisiertes Trockenfutter (Altromin R 15) und Leitungswasser ad libitum.

Am Tage vor dem Versuch wurden alle Ratten gekennzeichnet. Die 3 - 5 Tage alten Tiere wurden an den Vorderfüßen, die 1 Monat alten an den Ohren markiert. Alle Tiere wurden einen Tag vor Beginn des Versuchs, sowie an jedem einzelnen Versuchstag gewogen. Den großen Versuchstieren wurde am Vortage eine Fläche von ca. 4 x 8 cm am Rücken frei rasiert. In das Zentrum dieser Fläche erhielten sie subkutane Albumin-, bzw. NaCl-Injektionen, so daß das resultierende Depot unter der rasierten Haut lag.

Die großen Ratten, welche die Testsubstanz intravenös bekamen, wurden auf die gleiche Art rasiert, um standardisierte Bestrahlungsbedingungen zu erhalten.

Während der ersten 6 Stunden des Versuchs waren die 3 - 5 Tage alten Ratten ohne Mutter im Käfig. Nach 3 Stunden wurde ihnen etwa 0,1 ml Glucoselösung durch eine Magensonde gegeben. Nach 6 Stunden wurde die laktierende Mutter zu ihnen gesetzt und verblieb dort bis zum Ende des Tests. Die Mütter müssen als eine "partielle Lichtfalle" für ihre Jungen bezeichnet werden, da sie zumindest einen großen Teil des von oben einfallenden Lichts von den Kleinen abhielten, während diese gesäugt wurden.

Blut wurde den Ratten an der kupierten Schwanzspitze entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten immer unmittelbar vor Beginn eines jeden Versuchs (Leerwert), dann 3, 6, 24, 48 und (meistens) 72 Stunden danach. Bei der Entnahme wurde (insbesondere bei den kleinen Ratten) darauf geachtet, daß das Blut möglichst von alleine floß und nicht durch mechanische Manipulationen hämolysierte. (Dieses hätte die Bilirubinwerte verfälscht)

Die zur Blutentnahme verwendeten Kapillaren (Capilets^R Microhematocrit Tubes ASTM E 438 - 71) waren an ihrer Innenseite heparinisiert, was die Gerinnung des Blutes verhinderte. Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden die Kapillaren an ihrer Unterseite mit einer Knetmasse verschlossen und vor Licht geschützt aufbewahrt.

Die kupierten Schwanzspitzen der Tiere wurden nach der Blutentnahme hitzeverschorft, um Nachblutungen und Infektionen an dieser Stelle zu vermeiden.

Die mit Blut gefüllten Kapillaren wurden 5 Minuten lang mit 2.500 U/min zentrifugiert (x), danach wurde der Hämatokrit an einer Skala abgelesen. Die SBK wurde anschließend fotometrisch mit Hilfe eines Bilirubinometers (xx) bestimmt.

Bei einigen Versuchen wurden Gesamt-Serum-Protein-Bestimmungen mit der Biuretmethode (Centrifichem Autoanalysator der Fa. Roche) durchgeführt (xxx).

=====

x Zentrifuge der Fa. ECCO, Typ E 2, 12

xx Bilirubinometer der American-Optical-Corporation.
Dieses Gerät mißt die Lichttransmission bei einer Wellenlänge von 461 nm und (zur Hämoglobinkompensation) bei 551 nm.

xxx Die Proteinanalysen wurden von Frau E. Goitia durchgeführt. Hierfür möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken.

d) Humanalbumin

Für die einzelnen Versuche wurden den Ratten unterschiedliche Dosen Humanalbumin (x) oder entsprechende Volumina 0,9%ige NaCl-Lösung sowohl s.c., als auch i.v. injiziert.

Bei dem verwendeten Humanalbumin handelte es sich um eine 20%ige Lösung, die nicht durch die gewöhnliche Cohn-Fraktionierung, sondern mit der Hitze-Ethanol-Methode (41) gewonnen worden war. Während des Herstellungsprozesses wurden der Lösung 4 mmol/l Na-Caprylat zugefügt. Dieses soll, nach Aussage der Hersteller, nicht in der Albuminkomponente verbleiben. Sie erklärten, daß in dem entdültigen Produkt gaschromatographisch kein Na-Caprylat mehr nachzuweisen sei. Das verwendete Humanalbumin kann als arm (oder frei) von Stabilisatoren bezeichnet werden.

=====

x seinerzeit vertrieben von der Fa. Schura Blutderivate
(Krefeld); jetzt vertrieben von der Fa. Armour Pharma.

e) Fehlerquellen

- 1.) Größere Temperaturschwankungen in den Versuchskäfigen bestrahlter Tiere vermindern die Wirkung der Fototherapie.

Das Leistungsoptimum handelsüblicher Leuchtstoffröhren liegt bei 28°C (37). Temperaturschwankungen von $\pm 3^{\circ}\text{C}$ bleiben innerhalb tolerabler Grenzen.

Die Temperaturen in den Versuchskäfigen wurden laufend überprüft und mit Hilfe eines Ventilators im Bereich von $28 \pm 2^{\circ}\text{C}$ gehalten.

- 2.) Netzspannungsänderungen verändern die Wirkung der Leuchtstoffröhren.

Die Bestrahlungseinheiten waren (bzw. sind) deshalb mit einem Spannungskonstanthalter versehen.

- 3.) Hämolysiertes Blut ergibt falsche Bilrubinwerte.

Das Serum von hämolysiertem Blut zeigt rötliche Verfärbungen die makroskopisch leicht sichtbar sind. In einem solchen Serum wurde keine Bilirubinbestimmung vorgenommen. Die Blutabnahme bei dem entsprechenden Tier wurde wiederholt.

III. Versuchsplan

Tabelle 1:

Versuche, bei denen die Ratten im Dunkeln gehalten wurden						
Versuchsreihe Nr.:	Applikationsart:	Alter der Tiere:	Testsubstanz:	Dosis in ml/g Körpergewicht:	Gesamt-Serum-Protein-Bestimmungen durchgeführt:	Ergebnisse Seite:
1	S.C.	1 Monat	20%iges Albumin	0,04 0,02 0,004	Ø Ø Ø	23
2	"	"	0,9%ige NaCl Lsg.	0,04	Ø	25
3	"	3 - 5 Tage	20%iges Albumin	0,04 0,02 0,004	ja Ø ja	26
4	"	"	0,9%ige NaCl Lsg.	0,04	Ø	28

Tabelle 2:

Versuche, bei denen die Ratten im <u>Dunkeln</u> gehalten wurden							Ergebnisse Seite:
Versuchs- reihe Nr.:	Appli- kations- art:	Alter der Tiere:	Test- substanz:	Dosis in ml/g Körpergewicht:	Gesamt-Serum- Protein-Bestim- mungen durch- geführt:		
5	i.v.	1 Monat	20%iges Albumin	0,04 0,02 0,004	∅ ∅ ∅		29
6	"	"	0,9%ige NaCl Lsg.	0,04	∅		31
7	"	3 - 5 Tage	20%iges Albumin	0,02 0,004	ja ∅		32
8	"	"	0,9%ige NaCl Lsg.	0,02	∅		34

Tabelle 3:

Versuche, bei denen die Ratten eine <u>Foto</u> therapie mit blauem Licht erhielten							
Versuchs- reihe Nr.:	Verwendete Lampen:	E_{Pili} in mW/cm^2 :	Appli- kations- art:	Alter der Tiere:	Test- substanz:	Dosis in ml/g Körpergewicht:	Ergeb- nisse Seite:
9	Philips BAM blue	3,7	S.C.	1 Monat	20%iges Albumin	0,04 0,02 0,004	35
10	"	"	"	"	0,9%ige NaCl Lsg.	0,04	37
11	"	"	"	3 - 5 Tage	20%iges Albumin	0,04 0,02 0,004	38
12	"	"	"	"	0,9%ige NaCl Lsg.	0,04 0,02 0,004	40

Tabelle 4:

Versuche, bei denen die Ratten eine <u>Fototherapie</u> mit blauem Licht erhielten							
Versuchsreihe Nr.:	Verwendete Lampen:	E_{Bili} in mW/cm^2 :	Appli- kations- art:	Alter der Tiere:	Test- substanz:	Dosis in ml/g Körpergewicht:	Ergeb- nisse Seite:
13	Philips BAM blue	3,7	i.v.	1 Monat	20%iges Albumin	0,04 0,02 0,004	42
14	"	"	"	"	0,9%ige NaCl Lsg.	0,04	44
15	"	"	"	3 - 5 Tage	20%iges Albumin	0,02 0,004	45
16	"	"	"	"	0,9%ige NaCl Lsg.	0,02 0,004	47

Tabelle 5:

Versuche, bei denen die Ratten eine Fototherapie mit weißem Licht erhielten							
Versuchs- reihe Nr.:	Verwendete Lampen:	E_{bili} in mW/cm^2 :	Appli- kations- art:	Alter der Tiere:	Test- substanz:	Dosis in ml/g Körpergewicht:	Ergeb- nisse Seite:
17	Osram daylight	0,75	i.v.	1 Monat	20%iges Albumin	0,02	49
18	"	"	"	"	0,9%ige NaCl Lsg.	0,02	50

IV. Ergebnisse

a) Versuche, bei denen die Ratten im Dunkeln gehalten wurden
(Versuchsreihe Nr. 1 - 8).

Versuchsreihe Nr. 1

Großen Ratten wurde 20%iges Albumin s.c. injiziert.
 Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 1(0,04 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	13	13	13	13	13	13
mittlere SBK in mg/100 ml:		5,3	4,5	4,3	6,8	9,2	8,2
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,1$	$\pm 1,3$	$\pm 1,4$	$\pm 1,6$	$\pm 1,9$	$\pm 1,9$

Versuch Nr. 1(0,02 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	7	7	7	7	7	7
mittlere SBK in mg/100 ml:		5,6	4,9	4,9	7,0	8,1	7,0
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,7$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 0,7$	$\pm 1,0$	$\pm 1,3$

Versuch Nr. 1(0,004 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	8	8	8	8	8	8
mittlere SBK in mg/100 ml:		5,6	5,6	5,0	6,3	6,8	5,3
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,0$	$\pm 1,0$	$\pm 0,9$	$\pm 1,2$	$\pm 0,9$	$\pm 0,4$

SBK-Wert, der zwischen dem Versuch im Dunkeln und dem entsprechenden Bestrahlungsversuch eine hohe Differenz aufweist.

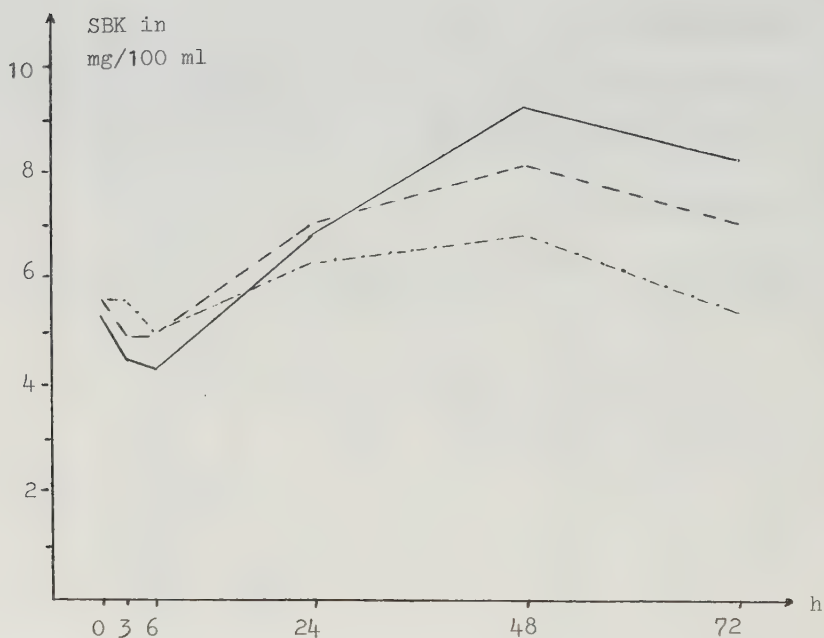


Abb. 1: SBK-Kurven von Versuchsreihe Nr. 1

(Großen Ratten wurde 20%iges Albumin s.c. injiziert.
Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.)

———— SBK-Kurve von Versuch Nr. 1 (0,04 ml/g)
- - - - - " " " " " " (0,02 " ")
- " " " " " " (0,004 " ")

Der Beginn und das Ende eines jeden Versuches ist durch die
eingezeichnete SBK-Kurve angezeigt.

Versuchsreihe Nr. 2

Großen Ratten wurde 0,9%ige NaCl-Lösung s.c. injiziert.
Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 2(0,04 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	10	10	10	10	10	10
mittlere SBK in mg/100 ml:		6,1	5,9	5,5	6,6	<u>6,0</u>	6,2
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,7$	$\pm 1,3$	$\pm 1,3$	$\pm 1,6$	$\pm 1,6$	$\pm 1,7$

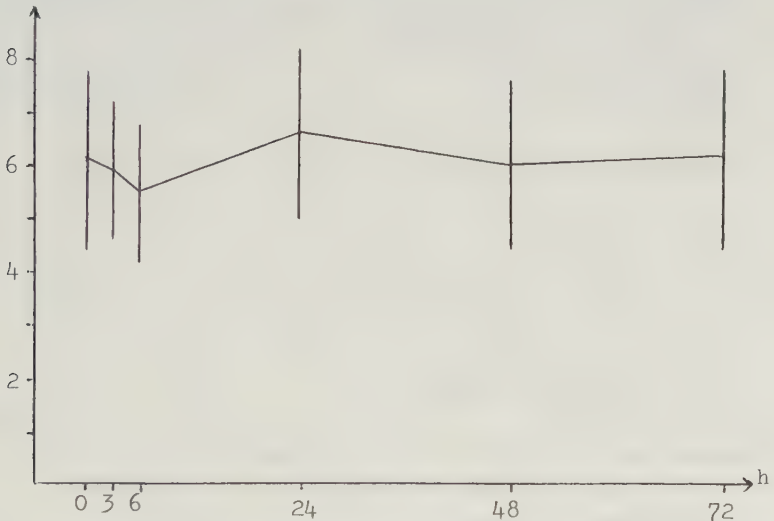


Abb. 2: SBK-Kurve von Versuch Nr. 2 mit Standardabweichung.
(Großen Ratten wurde 0,04 ml/g 0,9%ige NaCl-Lösung
s.c. injiziert. Danach wurden sie im Dunkeln
gehalten.)

Versuchsreihe Nr. 3

Kleinen Ratten wurde 20%iges Albumin s.c. injiziert.
Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.

Bei zwei Versuchen wurden Gesamt-Serum-Proteine bestimmt.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 3(0,04 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	12	12	12	12	12	4
mittlere SBK in mg/100 ml:		7,4	5,8	6,0	14,1	18,3	15,4
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,3$	$\pm 1,0$	$\pm 1,4$	$\pm 1,6$	$\pm 2,7$	$\pm 0,4$
Serumproteine in g/l	:	11,6			19,9	20,0	15,6
Standardabw. in g/l	:	$\pm 0,7$			$\pm 2,0$	$\pm 1,7$	$\pm 1,7$

Versuch Nr. 3(0,02 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	8	8	8	8	8	8
mittlere SBK in mg/100 ml:		7,9	8,3	9,7	17,3	17,6	14,0
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,7$	$\pm 0,8$	$\pm 0,6$	$\pm 1,6$	$\pm 1,4$	$\pm 1,2$

Versuch Nr. 3(0,004 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	10	10	10	10	10	10
mittlere SBK in mg/100 ml:		7,4	6,6	8,4	10,2	9,3	7,9
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,9$	$\pm 0,8$	$\pm 0,9$	$\pm 0,7$	$\pm 0,8$	$\pm 0,8$
Serumproteine in g/l	:	10,3			13,1	11,1	10,4
Standardabw. in g/l	:	$\pm 0,2$			$\pm 1,4$	$\pm 1,0$	$\pm 0,5$

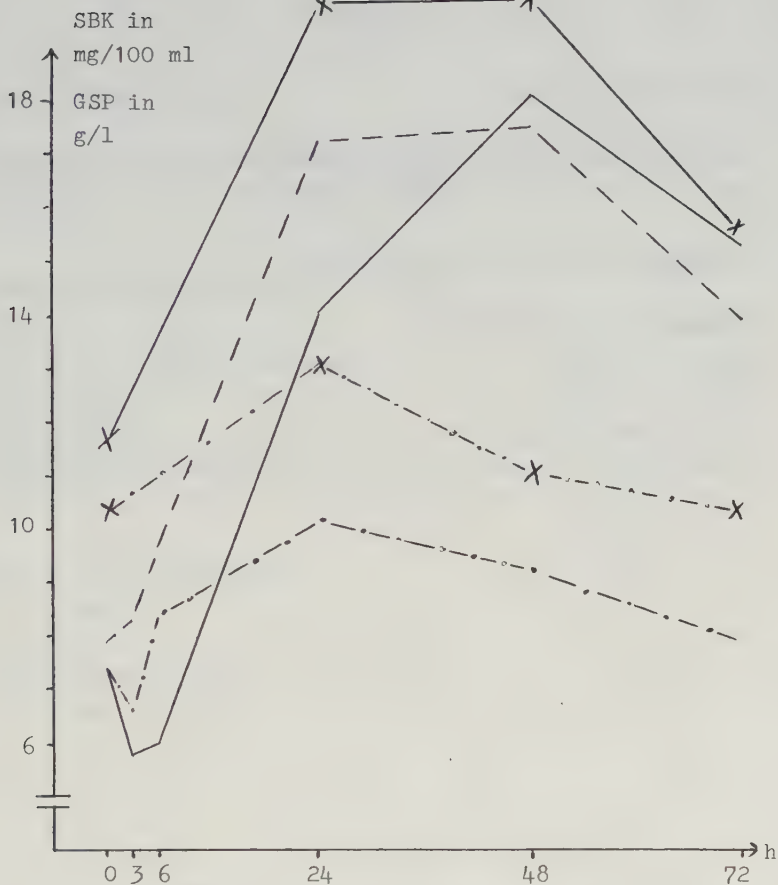


Abb. 3: SBK- und GSP-Kurven (x) von Versuchsreihe Nr. 3

(Kleinen Ratten wurde 20%iges Albumin s.c. injiziert.
Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.)

———— SBK-Kurve von Versuch Nr. 3(0,04 ml/g)
 - - - - - " " " " " "(0,02 " ")
 . - . - . " " " " " "(0,004 " ")
 x — x GSP-Kurve " " " "(0,04 " ")
 x - . - x " " " " " "(0,004 " ")

Versuchsreihe Nr. 4

Kleinen Ratten wurde 0,9%ige NaCl-Lösung s.c. injiziert.
Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 4 (0,04 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	11	11	11	11	9	3
mittlere SBK in mg/100 ml:		7,2	6,6	6,2	9,5	9,9	8,8
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,9$	$\pm 0,9$	$\pm 1,1$	$\pm 1,0$	$\pm 0,8$	$\pm 0,5$

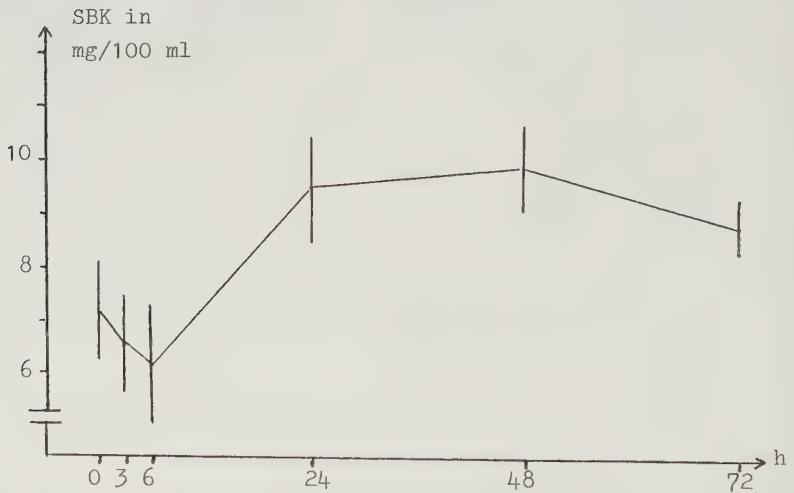


Abb. 4: SBK-Kurve von Versuch Nr. 4 mit Standardabweichung.
(Kleinen Ratten wurde 0,04 ml/g 0,9%ige NaCl-Lösung s.c. injiziert. Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.)

Versuchsreihe Nr. 5

Großen Ratten wurde 20%iges Albumin i.v. injiziert.

Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 5(0,04 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	12	12	12	12	12	12
mittlere SBK in mg/100 ml:		5,6	6,1	6,8	10,2	11,3	9,3
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,0$	$\pm 0,7$	$\pm 0,8$	$\pm 1,6$	$\pm 1,9$	$\pm 2,1$

Versuch Nr. 5(0,02 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	7	7	7	7	7	7
mittlere SBK in mg/100 ml:		4,3	5,5	5,7	7,1	6,3	6,2
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,6$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 0,9$	$\pm 1,0$	$\pm 0,9$

Versuch Nr. 5(0,004 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	8	8	8	8	8	8
mittlere SBK in mg/100 ml:		5,3	6,6	6,2	5,9	5,5	5,4
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,9$	$\pm 0,9$	$\pm 0,6$	$\pm 0,6$	$\pm 0,5$	$\pm 1,1$

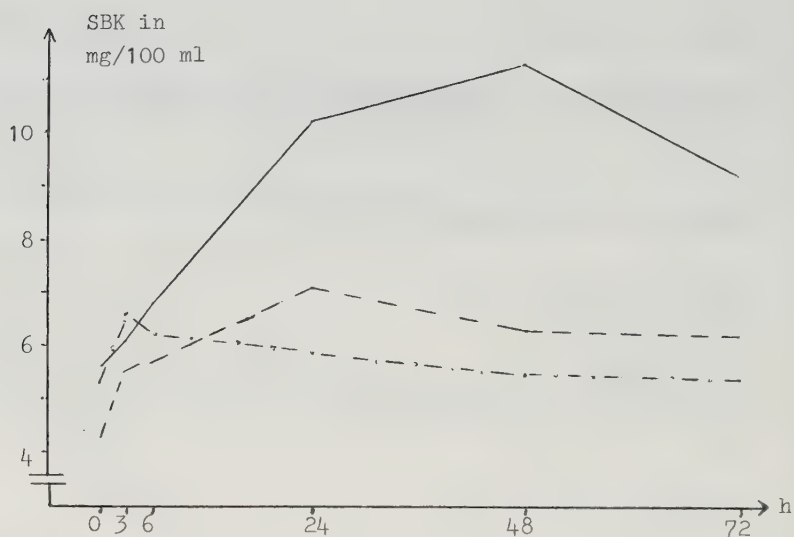


Abb. 5: SBK-Kurven von Versuchsreihe Nr. 5.

(Großen Ratten wurde 20%iges Albumin i.v. injiziert.
Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.)

———— SBK-Kurve von Versuch Nr. 5 (0,04 ml/g)
- - - - - " " " " " " (0,02 " ")
- . - . - " " " " " " (0,004 " ")

Versuchsreihe Nr. 6

Großen Ratten wurde 0,9%ige NaCl-Lösung i.v. injiziert.
Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 6(0,04 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	8	8	8	8	8	8
mittlere SBK in mg/100 ml:		5,6	5,8	5,6	6,7	6,8	7,1
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,2$	$\pm 1,0$	$\pm 0,9$	$\pm 1,2$	$\pm 1,0$	$\pm 1,6$

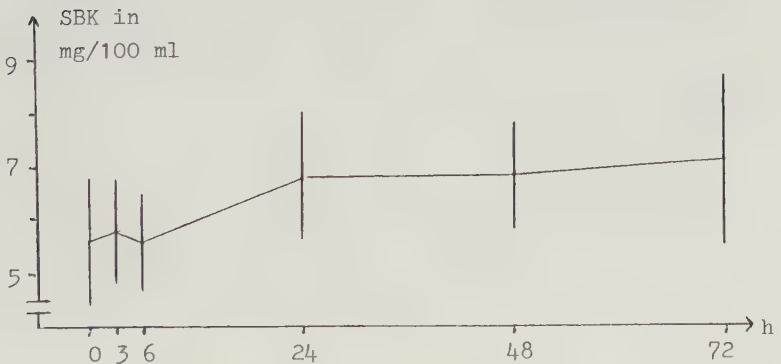


Abb. 6: SBK-Kurve von Versuch Nr. 6 mit Standardabweichung.

(Großen Ratten wurde 0,04 ml/g 0,9%ige NaCl-Lösung i.v. injiziert. Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.)

Versuchsreihe Nr. 7

Kleinen Ratten wurde 20%iges Albumin i.v. injiziert.
Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.

Bei Versuch Nr. 7(0,02 ml/g) wurden Gesamt-Serum-Proteine bestimmt.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 7(0,02 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	9	9	9	9	9	6
mittlere SBK in mg/100 ml:		7,6	9,4	10,1	15,9	13,9	10,5
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,8$	$\pm 1,2$	$\pm 0,6$	$\pm 1,4$	$\pm 1,3$	$\pm 0,9$
Serumproteine in g/l	:	8,8			16,2	17,3	12,2
Standardabw. in g/l	:	$\pm 0,6$			$\pm 2,5$	$\pm 1,4$	$\pm 1,1$

Versuch Nr. 7(0,004 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	13	13	13	9	9	6
mittlere SBK in mg/100 ml:		7,0	8,1	8,9	11,5	10,6	9,1
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,8$	$\pm 1,0$	$\pm 1,0$	$\pm 2,3$	$\pm 1,5$	$\pm 1,5$

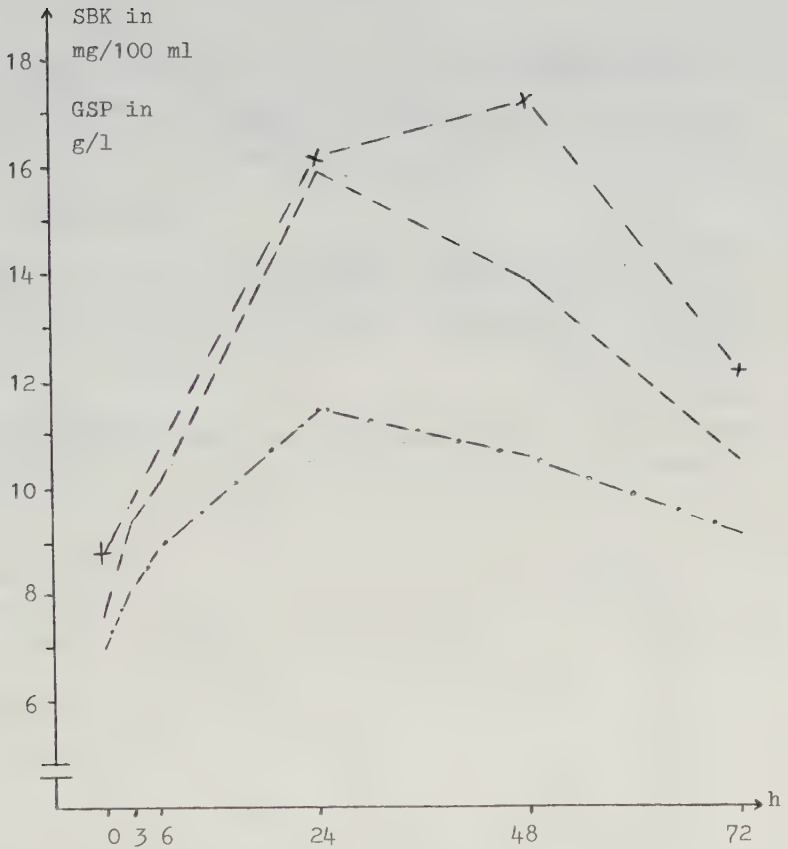


Abb. 7: SBK- und GSP-Kurven (x) von Versuchsreihe Nr. 7.

(Kleinen Ratten wurde 20%iges Albumin i.v. injiziert.
Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.)

— — — — — SBK-Kurve von Versuch Nr. 7 (0,02 ml/g)
 - · - · - · " " " " " (0,004 " " "
 x — — — — x GSP-Kurve " " " " (0,02 " " "

=====

x GSP = Gesamt-Serum-Protein

Versuchsreihe Nr. 8

Kleinen Ratten wurde 0,9%ige NaCl-Lösung i.v. injiziert.
Danach wurden sie im Dunkeln gehalten.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 8(0,02 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	7	7	7	7	7	4
mittlere SBK in mg/100 ml:		8,0	7,3	8,6	11,5	11,7	9,9
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,1$	$\pm 0,7$	$\pm 0,9$	$\pm 0,7$	$\pm 1,1$	$\pm 1,2$

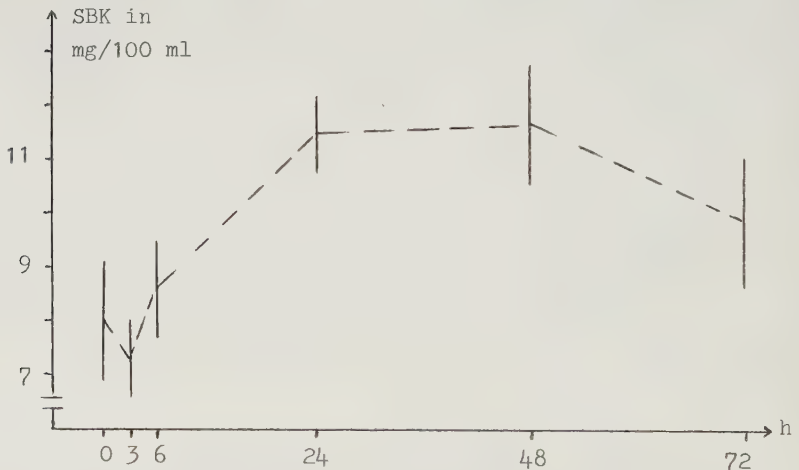


Abb. 8: SBK-Kurve von Versuch Nr. 8 mit Standardabweichung.
(Kleinen Ratten wurde 0,02 ml/g 0,9%ige NaCl-Lösung
i.v. injiziert. Danach wurden sie im Dunkeln
gehalten.)

b) Versuche, bei denen die Ratten eine Fototherapie mit blauem Licht erhielten (Versuchsreihe Nr. 9 - 16)

Versuchsreihe Nr. 9

Großen Ratten wurde 20%iges Albumin s.c. injiziert.

Danach wurden sie mit blauem Licht (Philips 20W/52 BAM blue) bestrahlt. ($E_{\text{bili}} \approx 3,7 \text{ mW/cm}^2$)

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 9(0,04 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	17	17	17	17	17	8
mittlere SBK in mg/100 ml:		5,5	3,3	2,2	1,0	0,8	0,5
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,1$	$\pm 1,0$	$\pm 0,9$	$\pm 0,4$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$

Versuch Nr. 9(0,02 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	4	4	4	4	4	4
mittlere SBK in mg/100 ml:		4,8	2,6	1,4	0,4	0,2	0,1
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,9$	$\pm 0,3$	$\pm 0,1$	$\pm 0,1$	$\pm 0,1$	$\pm 0,1$

Versuch Nr. 9(0,004 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	13	13	13	13	13	13
mittlere SBK in mg/100 ml:		4,9	2,6	1,7	0,3	0,1	0,2
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,9$	$\pm 0,9$	$\pm 0,5$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$

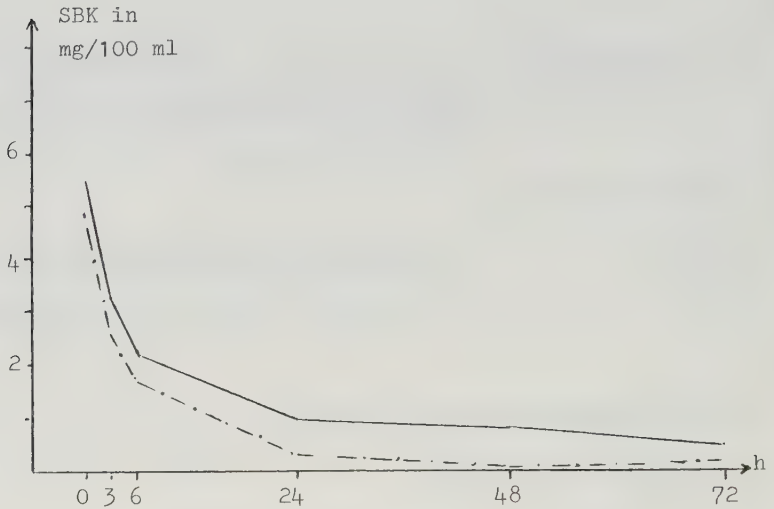


Abb. 9: SBK-Kurven von Versuchsreihe Nr. 9.

(Großen Ratten wurde 20%iges Albumin s.c. injiziert.
Danach wurden sie mit BAM blue bestrahlt.)

———— SBK-Kurve von Versuch Nr. 9(0,04 ml/g)
- - - - - " " " " " " (0,004 " ")

Die Kurve des Versuchs Nr. 9(0,02 ml/g) wurde
nicht eingezeichnet, da sie mit der des
Versuchs Nr. 9(0,004 ml/g) nahezu identisch ist.

Versuchsreihe Nr. 10

Großen Ratten wurde 0,9%ige NaCl-Lösung s.c. injiziert.
Danach wurden sie mit blauem Licht (Philips 20W/52 BAM blue)
bestrahlt. ($E_{\text{bili}} \approx 3,7 \text{ mW/cm}^2$)

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 10(0,04 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	13	13	13	13	13	9
mittlere SBK in mg/100 ml:		6,8	4,6	4,0	1,8	1,2	1,0
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,3$	$\pm 1,0$	$\pm 0,8$	$\pm 0,6$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$

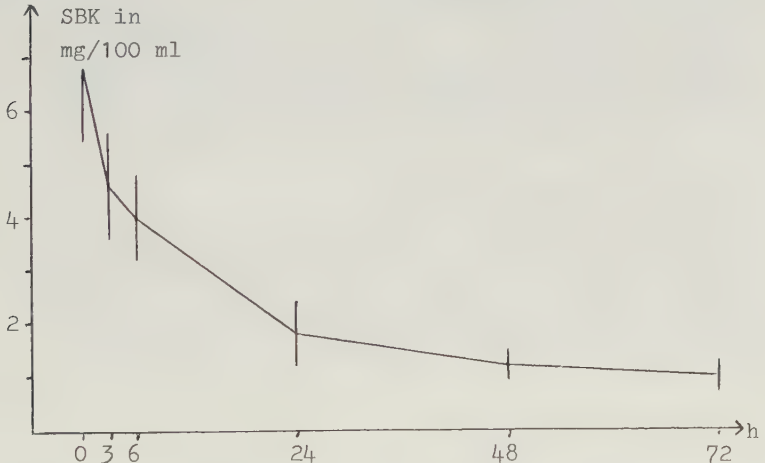


Abb. 10: SBK-Kurve von Versuch Nr. 10 mit Standardabweichung.

(Großen Ratten wurde 0,04 ml/g 0,9%ige NaCl-Lösung
s.c. injiziert. Danach wurden sie mit BAM blue
bestrahlt.)

Versuchsreihe Nr. 11

Kleinen Ratten wurde 20%iges Albumin s.c. injiziert.
Danach wurden sie mit blauem Licht (Philips 20W/52 BAM blue)
bestrahlt. ($E_{\text{bili}} \approx 3,7 \text{ mW/cm}^2$)

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 11(0,04 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	11	11	11	11	11	3
mittlere SBK in mg/100 ml:		6,5	2,5	1,1	0,9	0,6	0,4
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,0$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$	$\pm 0,3$	$\pm 0,4$

Versuch Nr. 11(0,02 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48
Anzahl der Tiere	:	10	10	10	10	10
mittlere SBK in mg/100 ml:		7,1	2,4	1,1	0,8	0,7
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,7$	$\pm 0,7$	$\pm 0,6$	$\pm 0,5$	$\pm 0,3$

Versuch Nr. 11(0,004 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48
Anzahl der Tiere	:	8	8	8	8	8
mittlere SBK in mg/100 ml:		6,4	2,7	0,6	0,5	0,4
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,0$	$\pm 0,6$	$\pm 0,2$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$

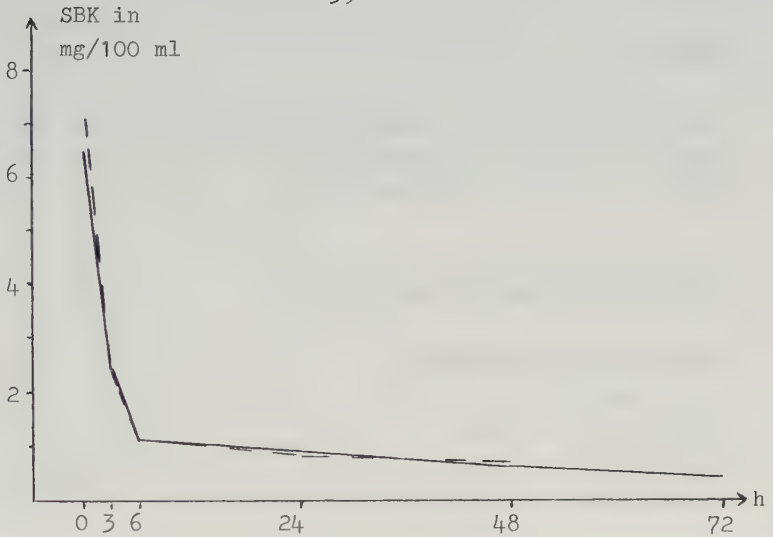


Abb. 11: SBK-Kurven von Versuchsreihe Nr. 11.

(Kleinen Ratten wurde 20%iges Albumin s.c. injiziert.
Danach wurden sie mit BAM blue bestrahlt.)

— SBK-Kurve von Versuch Nr. 11 (0,04 ml/g)
- - - " " " " " " (0,02 " ")
... " " " " " " (0,004 " ")

Die Kurve des Versuchs Nr. 11 (0,004 ml/g) wurde
nicht eingezeichnet, da sie sich von den beiden
anderen nur unwesentlich unterscheidet.

Versuchsreihe Nr. 12

Kleinen Ratten wurde 0,9%ige NaCl-Lösung s.c. injiziert.
Danach wurden sie mit blauem Licht (Philips 20W/52 BAM blue)
bestrahlt. ($E_{\text{bili}} \approx 3,7 \text{ mW/cm}^2$)

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 12(0,04 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	9	9	9	9	8	3
mittlere SBK in mg/100 ml:		6,9	4,1	3,4	5,3	4,5	3,5
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,1$	$\pm 0,6$	$\pm 0,6$	$\pm 0,8$	$\pm 0,4$	$\pm 0,5$

Versuch Nr. 12(0,02 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48
Anzahl der Tiere	:	10	10	10	10	10
mittlere SBK in mg/100 ml:		7,3	4,4	3,6	5,4	3,3
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,9$	$\pm 0,5$	$\pm 0,4$	$\pm 0,9$	$\pm 0,9$

Versuch Nr. 12(0,004 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48
Anzahl der Tiere	:	7	7	7	7	7
mittlere SBK in mg/100 ml:		7,7	4,8	3,7	4,3	3,3
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,2$	$\pm 0,8$	$\pm 0,8$	$\pm 0,7$	$\pm 1,0$

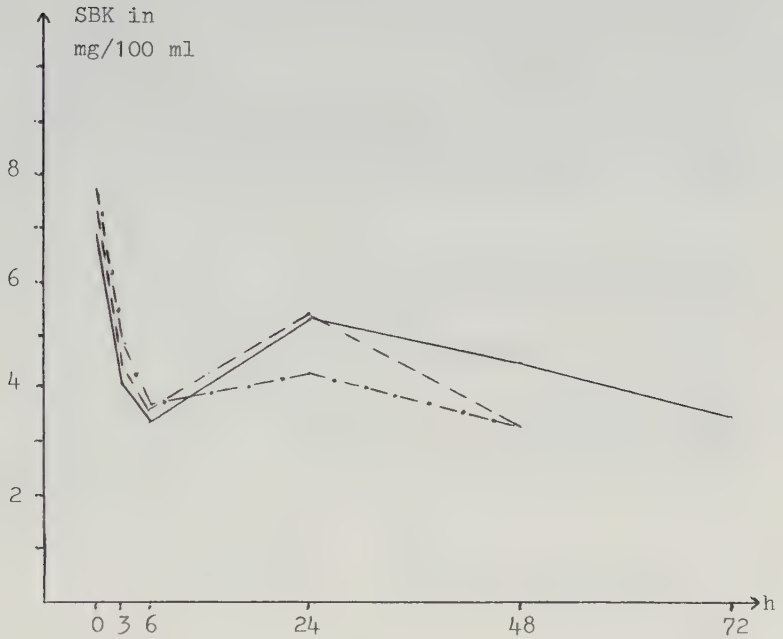


Abb. 12: SBK-Kurven von Versuchsreihe Nr. 12.

(Kleinen Ratten wurde 0,9%ige NaCl-Lösung s.c.
injiziert. Danach wurden sie mit BAM blue
bestrahlt.)

———— SBK-Kurve von Versuch Nr. 12 (0,04 ml/g)
- - - - - " " " " " " (0,02 " ")
- . - . - " " " " " " (0,004 " ")

Versuchsreihe Nr. 13

Großen Ratten wurde 20%iges Albumin i.v. injiziert.

Danach wurden sie mit blauem Licht (Philips 20W/52 BAM blue) bestrahlt. ($E_{\text{bili}} \approx 3,7 \text{ mW/cm}^2$)

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 13(0,04 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	10	10	10	10	10	7
mittlere SBK in mg/100 ml:		5,4	4,3	3,2	1,3	0,5	0,4
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 2,4$	$\pm 1,9$	$\pm 1,3$	$\pm 0,7$	$\pm 0,3$	$\pm 0,4$

Versuch Nr. 13(0,02 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	4	4	4	4	4	4
mittlere SBK in mg/100 ml:		4,3	3,8	2,7	0,6	0,1	0,1
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,9$	$\pm 0,4$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$	$\pm 0,1$	$\pm 0,1$

Versuch Nr. 13(0,004 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	10	10	10	10	10	10
mittlere SBK in mg/100 ml:		5,4	4,3	2,4	0,4	0,2	0,4
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,2$	$\pm 0,9$	$\pm 0,7$	$\pm 0,3$	$\pm 0,1$	$\pm 0,3$

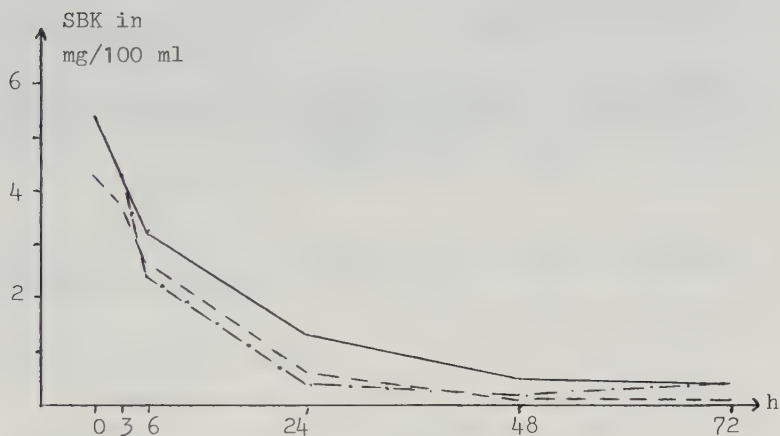


Abb. 13: SBK-Kurven von Versuchsreihe Nr. 13.

(Großen Ratten wurde 20%iges Albumin i.v. injiziert.
Danach wurden sie mit BAM blue bestrahlt.)

———— SBK-Kurve von Versuch Nr. 13 (0,04 ml/g)
 - - - - - " " " " " " (0,02 " ")
 - · - · - · " " " " " " (0,004 " ")

Versuchsreihe Nr. 14

Großen Ratten wurde 0,9%ige NaCl-Lösung i.v. injiziert.
Danach wurden sie mit blauem Licht (Philips 20W/52 BAM blue)
bestrahlt. ($E_{\text{bili}} \approx 3,7 \text{ mW/cm}^2$)

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 14 (0,04 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	8	8	8	8	8	5
mittlere SBK in mg/100 ml:		5,6	3,7	3,2	1,1	0,9	0,7
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 2,2$	$\pm 1,9$	$\pm 1,5$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$

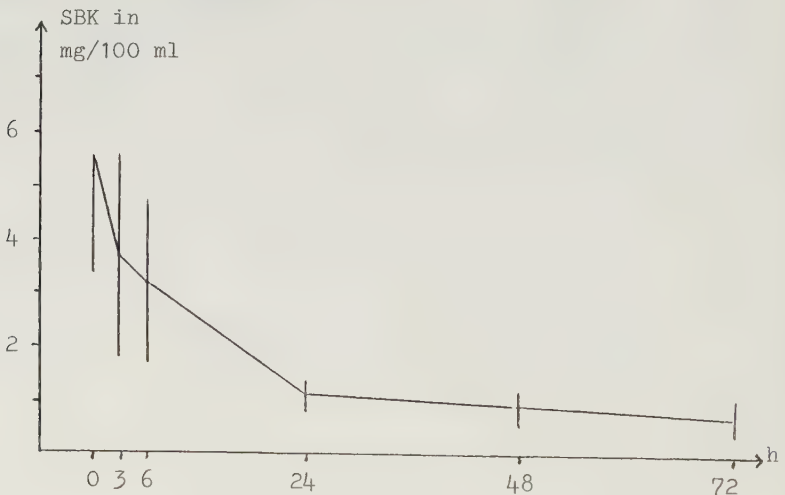


Abb. 14: SBK-Kurve von Versuch Nr. 14.

(Großen Ratten wurde 0,04 ml/g 0,9%ige NaCl-Lösung i.v. injiziert. Danach wurden sie mit BAM blue bestrahlt.)

Versuchsreihe Nr. 15

Kleinen Ratten wurde 20%iges Albumin i.v. injiziert.
Danach wurden sie mit blauem Licht (Philips 20W/52 BAM blue)
bestrahlt. ($E_{\text{bili}} \approx 3,7 \text{ mW/cm}^2$)

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 15(0,02 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48
Anzahl der Tiere	:	11	11	11	11	11
mittlere SBK in mg/100 ml:		8,2	3,4	1,6	2,1	1,1
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,3$	$\pm 0,9$	$\pm 0,6$	$\pm 0,8$	$\pm 0,3$

Versuch Nr. 15(0,004 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	11	11	11	11	11	10
mittlere SBK in mg/100 ml:		8,2	3,2	1,4	0,7	0,4	0,5
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,1$	$\pm 0,7$	$\pm 0,5$	$\pm 0,4$	$\pm 0,3$	$\pm 0,4$

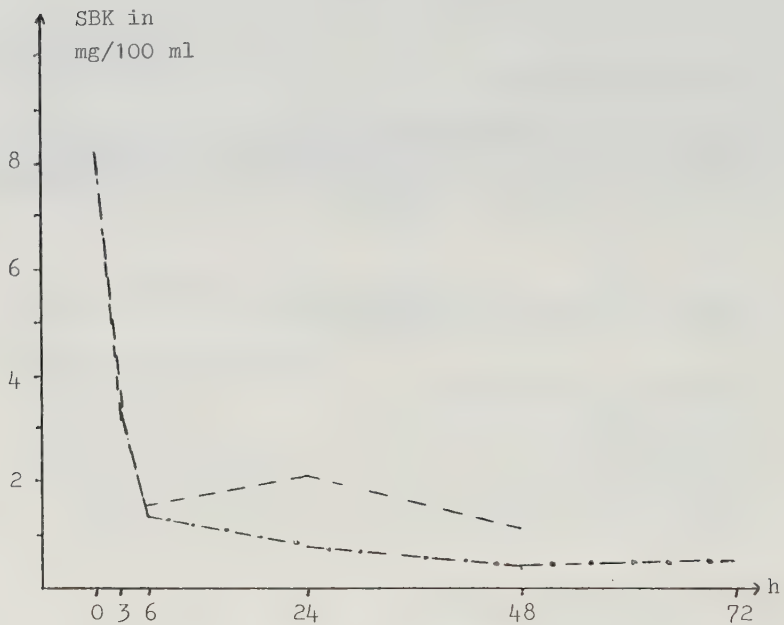


Abb. 15: SBK-Kurven von Versuchsreihe Nr. 15.

(Kleinen Ratten wurde 20%iges Albumin i.v. injiziert.
Danach wurden sie mit BAM blue bestrahlt.)

— — — SBK-Kurve von Versuch Nr. 15(0,02 ml/g)
.-.-.- " " " " " " (0,004 " ")

Versuchsreihe Nr. 16

Kleinen Ratten wurde 0,9%ige NaCl-Lösung i.v. injiziert.
Danach wurden sie mit blauem Licht (Philips 20W/52 BAM blue)
bestrahlt. ($E_{\text{bili}} \approx 3,7 \text{ mW/cm}^2$)

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 16(0,02 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48
Anzahl der Tiere	:	10	10	10	10	10
mittlere SBK in mg/100 ml:		7,8	4,2	3,4	5,0	3,6
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,2$	$\pm 0,8$	$\pm 0,7$	$\pm 1,9$	$\pm 1,1$

Versuch Nr. 16(0,004 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48
Anzahl der Tiere	:	8	8	8	8	8
mittlere SBK in mg/100 ml:		7,9	4,7	3,8	5,8	4,3
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 1,3$	$\pm 0,8$	$\pm 0,7$	$\pm 1,4$	$\pm 0,8$

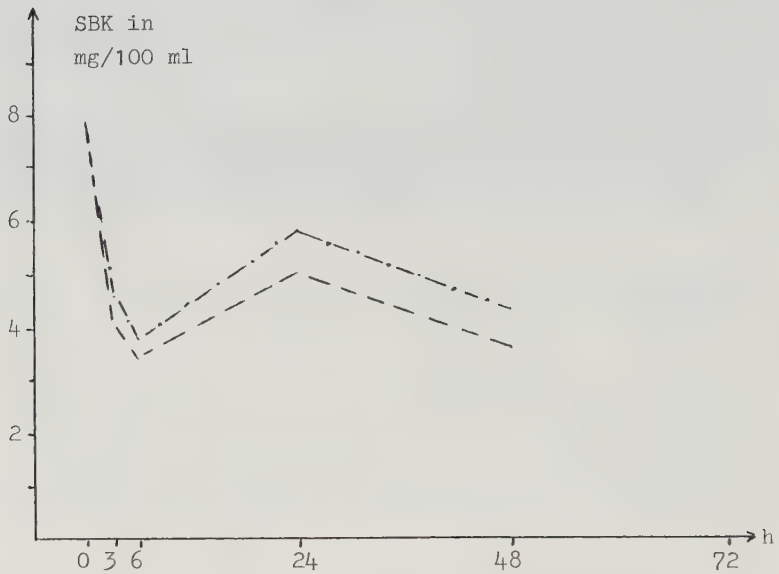


Abb. 16: SBK-Kurven von Versuchsreihe Nr. 16.

(Kleinen Ratten wurde 0,9%ige NaCl-Lösung i.v.
injiziert. Danach wurden sie mit BAM blue
bestrahlt.)

- - - - - SBK-Kurve von Versuch Nr. 18(0,02 ml/g)
- . - . - " " " " " " (0,004 " ")

c) Versuche, bei denen die Ratten eine Fototherapie mit weißem Licht erhielten (Versuchsreihe Nr. 17 + 18).

Versuchsreihe Nr. 17

Großen Ratten wurde 20%iges Albumin i.v. injiziert.

Danach wurden sie mit weißem Licht (Osram daylight L 20W/19) bestrahlt. ($E_{\text{bili}} \approx 0,75 \text{ mW/cm}^2$)

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	8	8	8	8	8	8
mittlere SBK in mg/100 ml:		4,7	6,1	5,2	2,6	1,1	0,9
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,5$	$\pm 1,0$	$\pm 0,7$	$\pm 0,5$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$

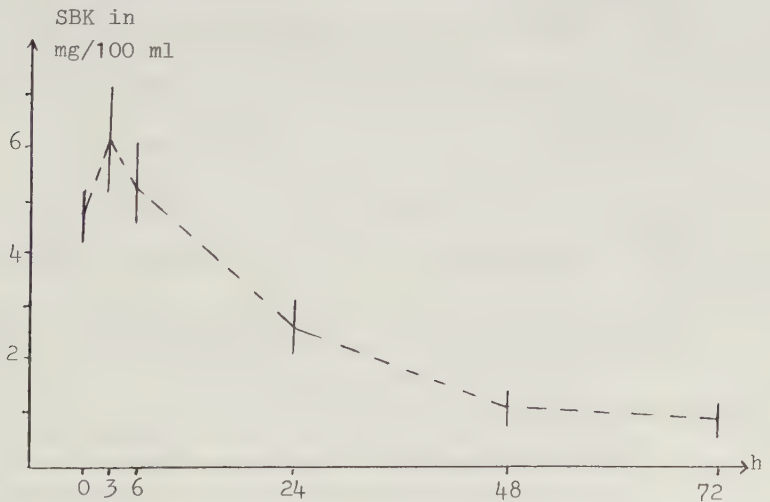


Abb. 17: SBK-Kurve von Versuch Nr. 17 mit Standardabweichung

(Großen Ratten wurde 0,02 ml/g 20%iges Albumin i.v. injiziert. Danach wurden sie mit Osram daylight bestrahlt.)

Versuchsreihe Nr. 18

Großen Ratten wurde 0,9%ige NaCl-Lösung i.v. injiziert.
Danach wurden sie mit weißem Licht (Osram daylight L 20W/19)
bestrahlt. ($E_{\text{bili}} \approx 0,75 \text{ mW/cm}^2$)

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Versuch Nr. 18 (0,02 ml/g)

Zeit in Stunden	:	0	3	6	24	48	72
Anzahl der Tiere	:	8	8	8	8	8	8
mittlere SBK in mg/100 ml:		4,6	4,1	4,0	2,4	1,9	1,5
Standardabw. in mg/100 ml:		$\pm 0,8$	$\pm 0,8$	$\pm 0,8$	$\pm 0,6$	$\pm 0,6$	$\pm 0,4$

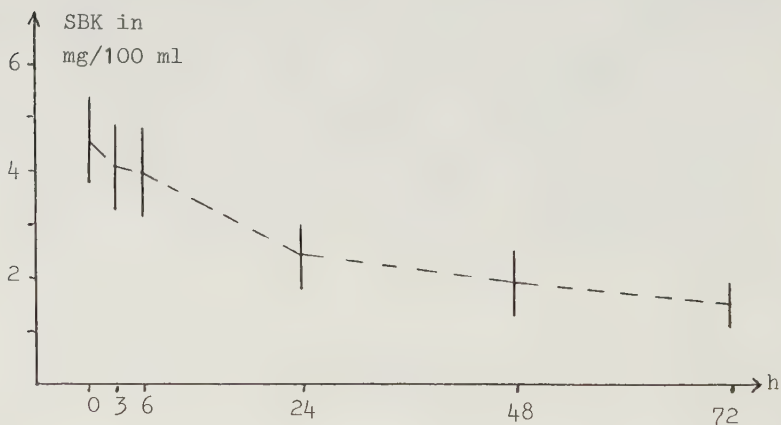


Abb. 18: SBK-Kurve von Versuch Nr. 18 mit Standardabweichung.

(Großen Ratten wurde 0,02 ml/g 0,9%ige NaCl-Lösung i.v. injiziert. Danach wurden sie mit Osram daylight bestrahlt.)

V. Auswertung

Alle aufgeführten Formeln und mathematischen Berechnungen wurden von Prof. G. Wiese erstellt. Sie sind aus der gemeinsamen Vorveröffentlichung dieser Arbeit (1, S. 93 - 97) entnommen. Ermöglicht wurde ihre Erstellung aufgrund von Ergebnissen früherer Arbeiten von Ballowitz und Wiese (47,48), sowie denen dieser Arbeit.

a) Zeichenerklärung

- a = D/V die theoretische Konzentration von Humanalbumin für den Moment $t = 0$ (in g/l)
- D = die Dosis von Humanalbumin (in g/kg)
- k_{1A} = die Invasionskonstante von Humanalbumin (in h^{-1})
- k_{2A} = die Eliminationskonstante von Humanalbumin (in h^{-1})
- k_{1B} = die Invasionskonstante von Bilirubin (in h^{-1})
- k_{2B} = die Eliminationskonstante von Bilirubin (in h^{-1})
- k_{3B} = die Fotokonstante nach Albumininjektionen (in h^{-1})
- $k_{3B} \text{ NaCl}$ = die Fotokonstante nach NaCl-Injektionen (in h^{-1})
- t = die Zeit nach Albuminapplikation (in h)
- $t_{1/2}$ = die Halbwertszeit von Humanalbumin
- V = das Verteilungsvolumen von Humanalbumin nach i.v. Applikation (in l)
- y_0 = die Konzentration von Bilirubin vor Beginn des Versuchs (in mg/100 ml)

y_A = die intravaskuläre Konzentration von Humanalbumin
zur Zeit t (in g/l)

y_B = die intravaskuläre Konzentration von Bilirubin zur
Zeit t (in mg/100 ml)

b) Die Formeln für die wichtigsten Funktionen

- a) Die Konzentrations/Zeit-Funktion von Humanalbumin nach i.v. Injektion:

$$y_A = \frac{D}{V} e^{-k_{2A} \cdot t} = a \cdot e^{-k_{2A} \cdot t} \quad 1$$

Die Eliminationsrate von Humanalbumin:

$$\frac{dy_A}{dt} = -k_{2A} \cdot y_A \quad 2$$

Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ von Humanalbumin:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{2A}} \quad 3$$

- b) Die Konzentrations/Zeit-Funktion von Humanalbumin nach s.c. Applikation:

$$y_A = \frac{a \cdot k_{1A}}{k_{2A} - k_{1A}} (e^{-k_{1A} \cdot t} - e^{-k_{2A} \cdot t}) \quad 4$$

- c) Die Konzentrations/Zeit-Funktion von Bilirubin nach i.v. Applikation von Humanalbumin (ohne Fototherapie):

$$y_B = y_0 + \frac{a \cdot k_{1B}}{k_{2B} - k_{2A}} (e^{-k_{2A} \cdot t} - e^{-k_{2B} \cdot t}) \quad 5$$

- d) Die Konzentrations/Zeit-Funktion von Bilirubin nach s.c. Applikation von Humanalbumin (ohne Fototherapie):

$$y_B = y_0 + K_1 \cdot e^{-k_{1A} \cdot t} + K_2 \cdot e^{-k_{2A} \cdot t} + K_3 \cdot e^{-k_{2B} \cdot t} \quad 6$$

$$K_1 = \frac{a \cdot k_{1A} \cdot k_{1B}}{(k_{2A} - k_{1A}) (k_{2B} - k_{1A})}$$

$$K_2 = \frac{a \cdot k_{1A} \cdot k_{1B}}{(k_{2A} - k_{1A}) (k_{2A} - k_{2B})}$$

$$K_3 = \frac{a \cdot k_{1A} \cdot k_{1B}}{(k_{2A} - k_{2B}) (k_{1A} - k_{2B})}$$

- e) Die Konzentrations/Zeit-Funktion von Bilirubin
nach i.v. Applikation von Humanalbumin
(mit Fototherapie):

$$y_B = y_0 + K_4 (e^{-k_{1A} \cdot t} - e^{-k_{3B} \cdot t}) + K_5 (e^{-k_{2A} \cdot t} - e^{-k_{3B} \cdot t}) \quad 7$$

$$K_4 = \frac{a \cdot k_{2A} \cdot k_{2B}}{(k_{2B} - k_{2A}) (k_{2A} - k_{3B})}$$

$$K_5 = \frac{a \cdot k_{1B} \cdot k_{2B}}{(k_{2B} - k_{2A}) (k_{3B} - k_{2B})}$$

- f) Die Konzentrations/Zeit-Funktion von Bilirubin
nach s.c. Applikation von Humanalbumin
(mit Fototherapie):

$$y_B = y_0 \cdot e^{-k_{3B} \cdot t} + K_6 (e^{-k_{1A} \cdot t} - e^{-k_{3B} \cdot t})$$

8

$$+ K_7 (e^{-k_{2A} \cdot t} - e^{-k_{3B} \cdot t}) + K_8 (e^{-k_{2B} \cdot t} - e^{-k_{3B} \cdot t})$$

$$K_6 = K_1 \cdot \frac{k_{1A}}{k_{1A} - k_{3B}}$$

$$K_7 = K_2 \cdot \frac{k_{2A}}{k_{2A} - k_{3B}}$$

$$K_8 = K_3 \cdot \frac{k_{2B}}{k_{2B} - k_{3B}}$$

c) Die wichtigsten Parameter in Zahlen

Tabelle VI:

	a (g/l)	V (%)	k_{1A} (h ⁻¹)	k_{2A} (h ⁻¹)	$t_{1/2}$ (h)	k_{1B} (h ⁻¹)	k_{2B} (h ⁻¹)	k_{3B} (h ⁻¹)	k_{3B}^{NaCl} (h ⁻¹)
1 Monat alte Ratten	107.41 ± 1.7	12.2 ± 0.2	0.0457 ± 0.005	0.0346 ± 0.0034	20.0	0.0146 ± 0.003	0.0438 ± 0.004	0.149 ± 0.003	≈ 0.04
3 - 5 Tage alte Ratten	106.42 ± 8.8	13.0 ± 1.1	0.0609 ± 0.008	0.0339 ± 0.006	20.45	0.0208 ± 0.005	0.0412 ± 0.004	0.321 ± 0.004	≈ 0.03

VI. Diskussion

a) Diskussion der Versuche, bei denen die Ratten im Dunkeln gehalten wurden (Versuchsreihen Nr. 1 - 8).

1) SBK-Erhöhung durch Humanalbumin

Es zeigte sich bei den Versuchen im Dunkeln, daß die SBK durch Albumin bei allen Ratten anstieg, wenn ausreichende Mengen injiziert wurden. Mit der höchsten Dosis (0,04 ml/g) wurde immer eine deutlich höhere SBK erreicht als mit der niedrigsten (0,004 ml/g). Mit der mittleren Dosis (0,02 ml/g) wurden gegenüber der höchsten deutlich niedrigere Werte nur bei Versuchsreihe Nr. 5 (Abb. 5 auf S. 30) erreicht. Bei den anderen Versuchsreihen mit Albumin im Dunkeln (Abb. 1 auf S. 24 und Abb. 3 auf S. 27), bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen der mittleren und der höchsten Dosis. Mit der kleinsten Dosis (0,004 ml/g) konnte keine deutlich höhere SBK erreicht werden als mit Kochsalzinjektionen.

Die größte Dosis (0,04 ml/g) ist eine Überdosis, da 50 % des i.v. injizierten Albumins lange vor der ersten Messung (nach 3 Stunden) den Kreislauf der Tiere wieder verlassen hatten (1). Dies bedeutet, daß mit noch höheren Dosen keine wesentliche Steigerung der SBK mehr zu erwarten wäre, da eine verstärkte Elimination des Albumins in Gang gesetzt würde.

2) Kurvenmaxima und tatsächliche SBK-Maxima

Die in den Abbildungen eingezeichneten Kurvenmaxima sind wahrscheinlich nicht identisch mit den tatsächlichen SBK-Maxima. Zwischen den einzelnen Meßpunkten, (Leerwert) 3, 6, 24, 48 und 72 Stunden nach Versuchsbeginn, wurden keine weiteren Blutentnahmen vorgenommen. Die SBK zwischen diesen Meßpunkten ist unbekannt. Das tatsächliche Kurvenmaximum kann nur vermutet werden.

Es ist anzunehmen, daß es sich meistens einige Stunden vor dem Kurvenmaximum befindet. Dies bedeutet, daß sich das tatsächliche SBK-Maximum zwischen 6 und 24 Stunden befindet, wenn das experimentelle Kurvenmaximum bei 24 Stunden liegt. Liegt das Kurvenmaximum bei 48 Stunden, so befindet sich das tatsächliche SBK-Maximum zwischen 24 und 48 Stunden. Diese Regel darf nicht starr angewendet werden, da der Kurvenverlauf immer mitberücksichtigt werden muß. Aufgrund des Kurvenverlaufs ist z.B. bei Versuch Nr. 7(0,02 ml/g) (Abb. 7 auf S. 33) eher ein SBK-Maximum nach dem Kurvenmaximum zu vermuten. Die Kurvenmaxima liegen wahrscheinlich immer etwas niedriger als die tatsächlichen SBK-Maxima.

3) Subkutane Injektionen (Versuchsreihen Nr. 1 - 4)

Nach s.c. Albumininjektionen zeigte sich meistens zu Beginn der Versuche ein leichter Abfall der SBK. Dieser kommt durch das Einströmen von Bilirubin in das s.c. Depot zustande. Makroskopisch ist dies durch eine Gelbfärbung des s.c. Depots sichtbar. Erst wenn Albumin in größeren Mengen in den Intravasalraum diffundiert, erhöht sich die SBK: Bilirubin wird vom Albumin aus dem Extra- in den Intravasalraum gezogen.

Da nach Kochsalzinjektionen ebenfalls zu Beginn der Versuche ein Abfall der SBK eintrat, muß auch ein gewisser Volumeneffekt diskutiert werden. Durch das Einströmen der Kochsalzlösung in den Intravasalraum erfolgt dort eine leichte "Verdünnung des Blutes", was einen Abfall der SBK zur Folge hat. Die Gesamtmenge des intravasalen Bilirubins bleibt jedoch nach Kochsalzinjektionen gleich, während sie sich nach s.c. Albumininjektionen anfänglich verringert.

Nach Albumininjektionen muß ebenfalls ein gewisser Volumeneffekt diskutiert werden. Er ist jedoch kleiner als nach Kochsalzinjektionen. Albuminlösungen diffundieren langsamer aus dem s.c. Depot in den Intravasalraum als Kochsalzlösungen (Viskosität, Molekülgröße).

4) Intravenöse Injektionen (Versuchsreihen Nr. 5 - 8)

Nach i.v. Albumininjektionen zeigte sich ein Anstieg der SBK von Beginn des Versuchs an. Intravenös injiziertes Albumin bewirkt zwar, wie Kochsalz auch, eine "Verdünnung des Blutes". Dies hätte einen Abfall der SBK zur Folge, wenn keine andere Reaktion dem entgegensteuern würde: es ist der schon bald nach der Injektion einsetzende Wechsel des Bilirubins vom Extra- in den Intravasalraum, der die "Verdünnung des Blutes" kompensiert und bereits nach 3 Stunden zu einem Anstieg der SBK führt.

Intravenöse Kochsalzinjektionen bewirken nur eine "Verdünnung des Blutes": die SBK fällt.

Eine Ausnahme von dieser Regel bildet Versuch Nr. 6(0,04 ml/g) (Abb. 6 auf S. 31). Die Erklärung für diese Ausnahme muß offenbleiben.

5) 3 - 5 Tage alte Ratten (kleine Ratten bzw. Rattenbabys)

α) Allgemeines

Im Bilirubinhaushalt von Rattenbabys hat sich noch kein "steady state" eingestellt. Es wird noch mehr Bilirubin produziert (Zellmauserung) als eliminiert. Dies führt einerseits zu höheren Ausgangswerten und andererseits zum rascheren Anstieg der SBK, wenn die Tiere nach Albumininjektion ins Dunkle gesetzt werden. Die Unreife der Leber von Rattenbabys hat sowohl einen Mangel an Glucuronyltransferase, als auch an Albumin zur Folge. Der Albuminmangel bewirkt, daß sich relativ mehr Bilirubin im Extravasalraum befindet als bei alten Ratten. Das hat zur Folge, daß Humanalbumin bei Rattenbabys mehr Bilirubin vom Extra- in den Intravasalraum ziehen kann als bei alten Ratten.

Das Gewebe der kleinen Ratten ist permeabler für Albumin als das von alten Ratten (x). Dies hat ein schnelleres Einströmen des Albumins aus dem s.c. Depot in den Intravasalraum der Tiere zur Folge. Dieses wiederum bewirkt ein schnelleres Ansteigen der SBK; der SBK-Peak wird früher erreicht.

Keine Rolle für die Versuche im Dunkeln, wohl aber für die Bestrahlungsversuche, spielt die dünnere Haut der jungen Tiere. Lichtstrahlen können sie leichter durchdringen, was einen besseren Effekt der Fototherapie zur Folge hat.

=====

- x Die Invasionskonstante k_{1A} für Albumin bei Rattenbabys beträgt $0,0609 \text{ h}^{-1}$, für 1 Monat alte Ratten dagegen $0,0457 \text{ h}^{-1}$ (Tabelle VI auf S. 57).

β) SBK-Kurven der kleinen Ratten

Die folgende Diskussion bezieht sich nur auf die Versuche, bei denen die Rattenbabys im Dunkeln gehalten wurden!

Beim Betrachten der Kochsalzkurven der kleinen Ratten (Abb. 4 auf S. 28 und Abb. 8 auf S. 34) fällt auf, daß die SBK - nach dem Verdünnungseffekt durch die Volumenbelastung - in den beiden der Injektion folgenden Tagen ansteigt, während sie bei den Kochsalzversuchen der großen Tiere eher um den Ausgangswert schwankt. Ein Grund dafür ist darin zu suchen, daß bei den kleinen Ratten zu dieser Zeit die SBK physiologischerweise noch ansteigt. Der Anstieg 24 bzw. 48 Stunden nach Injektion übersteigt aber deutlich die physiologische Alterskurve (30). Diese folgt eher einer Linie, die den Ausgangswert mit dem nach 72 Stunden gemessenen verbindet. Die nach 24 bzw. 48 Stunden erhaltenen Werte dürften am ehesten auf eine überschießende Regulation der Volumen/Elektrolyt-Belastung hindeuten.

Nach Injektion von Albumin steigt die SBK der kleinen Ratten (Abb. 3 auf S. 27 und Abb. 7 auf S. 33) wesentlich steiler an als die der großen Tiere (Abb. 1 auf S. 24 und Abb. 5 auf S. 30).

Ein Grund hierfür ist wiederum der noch physiologische Anstieg der SBK bei den jungen Tieren. Hinzu kommt, daß eine "physiologische" Hypalbuminämie besteht. Wird ihnen reichlich Albumin zugeführt, so kommt es zu einem relativ großen Bilirubin-Einstrom in den Intravasalraum (siehe hierzu: Leberfunktion der Rattenbabys S. 62). Letzteres ist wahrscheinlich auch mit ein Grund dafür, daß unterschiedlich hohe Albumindosen bei kleinen Tieren meistens deutlichere SBK-Unterschiede bewirken als bei großen.

6) 1 Monat alte Ratten (große bzw. alte Ratten)

2) Allgemeines

Alles Wesentliche über die alten Tiere wurde bereits beim Vergleich der Rattenbabys mit den großen Tieren gesagt. Hier sei nur das Wichtigste wiederholt: Im Bilirubinhaushalt der alten Tiere hat sich ein "steady state" eingestellt. Die SBK der alten Tiere ist niedriger als die der jungen. Das Gewebe ist für Albumin weniger permeabel als das der jungen Tiere (x).

Die Haut ist dicker und von festerer Konsistenz. 1 Monat alte Tiere haben bereits ein dichtes Fell, was für die Versuche im Dunkeln keine Rolle spielt, jedoch für die Bestrahlungsversuche. (Dem relativ kleinen am Rücken der Tiere rasierten Bezirk dürfte keine besondere Bedeutung zukommen.)

=====

x Die Invasionskonstante für Albumin k_{1A} bei den alten Tieren beträgt $0,0457 \text{ h}^{-1}$, für Rattenbabys dagegen $0,0609 \text{ h}^{-1}$ (siehe Tabelle VI auf S. 57).

B) SBK-Kurven der 1 Monat alten Ratten

Die folgende Diskussion bezieht sich nur auf die Versuche, bei denen die großen Ratten im Dunkeln gehalten wurden!

Die SBK-Kurven der alten Tiere steigen sowohl nach Albumin-, als auch nach Kochsalzinjektionen weniger steil an als die Kurven der Rattenbabys. Das Kurvenmaximum liegt bei den großen Tieren niedriger als bei den kleinen.

Die Unterschiede in der SBK sind nach der Injektion unterschiedlich hoher Albumindosen nicht so stark ausgeprägt wie bei jungen Ratten (siehe hierzu: Leberfunktion der Rattenbabys S. 62).

Die Peaks der SBK erscheinen bei den großen Ratten meist später als bei den Rattenbabys.

b) Diskussion der Versuche, bei denen die Ratten eine
Fototherapie erhielten.

1) Die Hauptergebnisse dieser Arbeit

Das wichtigste Ergebnis: Es konnte gezeigt werden, daß
Albumininjektionen im Tier-
experiment den Effekt der Foto-
therapie erhöhen.

Bei den 3 - 5 Tage alten Ratten ist diese Erhöhung
deutlicher ausgeprägt als bei den 1 Monat alten: die Foto-
konstante nach Albumininjektionen $k_{3B} (x)$ beträgt bei
kleinen Ratten $0,321 \text{ h}^{-1}$, nach Kochsalzinjektionen beträgt
 $k_3 \text{ NaCl} (x)$ etwa $0,03 \text{ h}^{-1}$.

Bei großen Ratten beträgt die Fotokonstante nach Albumin-
injektionen $0,149 \text{ h}^{-1}$, nach Kochsalzinjektionen
etwa $0,04 \text{ h}^{-1}$.

Die These von Wong et al. (51), daß von Albumin in den
Intravasalraum gezogenes Bilirubin außerhalb der Reichweite
des blauen Lichtes sei, hat sich im Tierexperiment nicht
bestätigt.

Durch s.c. Injektionen konnten keine wesentlich besseren
Bestrahlungsergebnisse erzielt werden als durch i.v.
Injektionen. Während der ersten Stunden waren zwar kleine
Unterschiede feststellbar, im ganzen war die Injektionsart
jedoch ohne Bedeutung.

=====

x siehe Tab. VI auf S. 57

2) Die Auswirkungen der unterschiedlichen Albumindosen
auf den Erfolg der Fototherapie.

α) Die optimale Albumindosis

Mit den geringsten Albumindosen (x) wurden häufig eine ebenso niedrige SBK erreicht wie mit den mittleren oder höchsten Dosen.

Es stellt sich die Frage nach der Dosis, mit der ein
optimaler Bestrahlungserfolg erreicht werden kann.

Bei ihrer Beantwortung darf die Höhe der SBK-Werte nicht als einziges Kriterium herangezogen werden; andere Parameter, wie z.B. der durch Albumin bedingte Wechsel des Bilirubins vom Extra- in den Intravasalraum, müssen mitberücksichtigt werden.

Bei den Versuchen im Dunkeln hat sich gezeigt, daß die SBK durch die mittleren und hohen Albumindosen (insbesondere bei den Rattenbabys) wesentlich stärker erhöht werden konnte, als durch die niedrigste Dosis.

=====

x	höchste Albumindosis	=	0.04	ml/g
	mittlere	"	=	0,02 " /"
	niedrigste	"	=	0,004 " /"

Wiese und Ballowitz konnten zeigen (48), daß bei 1 Monat alten Tieren nach subkutaner Injektion von 2 - 4 g/kg (x) und nach intravenöser Injektion von nur etwa 2 g/kg Humanalbumin ausreichende Konzentrationen erreicht wurden. Wenn Überdosen verabreicht wurden, insbesondere nach i.v. Injektionen, verließ Albumin den Kreislauf der Tiere sehr schnell. Bei den Experimenten lag die Obergrenze des Tolerablen bei 1 Monat alten Tieren bei etwa 8 g/kg (0,04 ml/g) Albumin. Nach i.v. Injektion von mehr als 8 g/kg bei alten Ratten, und mehr als 4 g/kg (0,02 ml/g) bei Rattenbabys, kam es bei einigen Tieren zu Kreislaufstillständen.

Hieraus wird verständlich, warum bei Versuch Nr. 3(0,04 ml/g) (8 g/kg) (siehe S. 26) von 12 Tieren nur 4, und bei Versuch Nr. 11(0,04 ml/g) (8 g/kg) (siehe S. 38) von 11 Tieren nur 3 überlebten. Intravenöse Albumininjektionen von 0,04 ml/g (8 g/kg) wurden bei den kleinen Ratten gar nicht erst vorgenommen. Bei Vorversuchen mit einzelnen großen Ratten hatten sich Kreislaufstillstände bei Albumininjektionen von mehr als 0,04 ml/g (8 g/kg) gezeigt. Somit stimmen die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen von Ballowitz und Wiese überein.

Die Dosis von 0,04 ml/g (8 g/kg) scheidet als optimale Dosis aus.

Von den drei getesteten Dosen ist wahrscheinlich die mittlere (0,02 ml/g) die optimale !

```

=====
x      8 g/kg = 0,04 ml/g 20%iges Humanalbumin
      4 "   " = 0,02 "   "   "   "
      2 "   " = 0,01 "   "   "   "
      0,8 "  " = 0,004 "  "   "   "
  
```

A) Besonderheit der Minimaldosis (0,004 ml/g)

Wie bereits gesagt, waren die Albumindosen von 0,004 ml/g (Minimaldosis) bei den Versuchen im Dunkeln nicht in der Lage, die SBK im Vergleich zu den Kochsalzinjektionen signifikant zu erhöhen. Bei den Bestrahlungsversuchen jedoch hatten die Tiere nach der Injektion einer Minimaldosis Albumin immer wesentlich niedrigere SBK-Werte als jene, welche Kochsalzinjektionen erhalten hatten.

Hieraus läßt sich folgern: Eine Verbesserung des Fototherapieeffekts bei Gunn-Ratten kann bereits mit Albumindosen erreicht werden, die noch nicht in der Lage sind, Bilirubin in messbaren Mengen vom Extra- in den Intra-vasalraum zu ziehen.

Die Frage warum Albumin den Fototherapieeffekt verbessert, muß vorerst offen bleiben. Interessant in diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von Ostrow und v. Branham (34), die eine anaerobe Fotodegradation von Bilirubin in vitro feststellten, die nur in Gegenwart von Albumin stattfindet. Nach Brodersen (persönliche Mitteilung) läuft die Fotoisomerisation vorwiegend am albumingebundenen Bilirubin ab.

3) Fototherapie mit weißem Licht (Versuchsr. Nr. 17 + 18)

(Lampen: Osram L 20W/19; $E_{\text{bili}} \approx 0,75 \text{ mW/cm}^2$)

Bei den Versuchen mit weißem Licht bestätigten sich noch einmal die früheren Versuchsergebnisse von Ballowitz und Mitarbeitern (2): Mit weißem Licht werden, aufgrund seiner wesentlich niedrigeren effektiven Bestrahlungsstärke E_{bili} , schlechtere Bestrahlungsergebnisse erzielt als mit blauem. Albumininjektionen von 0,02 ml/g haben den langsameren Abfall der SBK nicht beeinflußt.

c) Die Bedeutung von Stabilisatoren in Humanalbumin-
Präparaten.

Bei der Therapie neugeborener Kinder haben Medikamente, die mit Bilirubin um Albuminbindungsstellen konkurrieren, bereits eine sehr unglückliche Rolle gespielt. Man schätzt, daß in den 50iger Jahren bei Neugeborenen mehr irreversible Schäden durch Sulfonamide hervorgerufen worden sind als in den 70iger Jahren durch Thalidomid (Contergan^R) (9).

Vor diesem Hintergrund müssen Experimente an Gunn-Ratten gesehen werden, die zum Ziel haben, bilirubinverdrängende Stoffe herauszufinden. So war es für Ballowitz und Mitarbeiter sehr überraschend festzustellen, daß 200 mg/kg einer Gentamycinlösung - aus Spezialampullen für Säuglinge - einen tödlichen Kernikterus bei Gunn-Ratten verursachten (4,5). Eine wesentlich höhere Dosis des gleichen Medikaments - aus Ampullen für Erwachsene - bewirkte bei den Tieren jedoch keinerlei Schäden. Nachforschungen ergaben, daß die Lösung für Säuglinge die achtfache Menge des Stabilisators Benzylalkohol pro mg Gentamycin enthielt, als die für Erwachsene. (Vom Hersteller war der Zusatz des Stabilisators damals nicht deklariert.) Benzylalkohol, bzw. seine Metaboliten, verdrängten Bilirubin aus der Albuminbindung und verursachten so einen Kernikterus (x).

Bei der Gewinnung von Humanalbumin werden diesem ebenfalls Stabilisatoren beigegeben. Die Bindungskapazität für Bilirubin ist dadurch bei einzelnen Präparaten geschmälert oder gänzlich aufgehoben (12,14).

=====

x mittlerweile wurde der kritische Stabilisator aus dem
Medikament entfernt

Ballowitz und Mitarbeiter (8) stellten einen deutlichen SBK-Abfall bei Gunn-Ratten nach s.c. Injektion von Humanalbumin, das Stabilisatoren (x) enthielt, fest. Nach s.c. Injektion von stabilisatorfreiem Humanalbumin, bzw. NaCl-Lösung, erfolgte so gut wie kein Abfall der SBK. Die Autoren machten in erster Linie den Stabilisator Na N-Acetyl-DL-Tryptophan für die Senkung der SBK verantwortlich.

Der Mechanismus der Verdrängung spielt sich ab, indem:

Stabilisatormoleküle sich an Albuminbindungsstellen ankoppeln und hierbei bereits an Albumin gebundene Bilirubinmoleküle verdrängen.

Stabilisatormoleküle gemeinsam mit Bilirubinmolekülen um dieselben Albuminbindungsstellen konkurrieren.

Stabilisatormoleküle sich an Albuminbindungsstellen ankoppeln, an die Bilirubinmoleküle sich dann nicht mehr binden können.

Neben der Höhe der Affinität eines Stabilisators zu Albumin ist die Menge der in einem Präparat enthaltenen Stabilisatoren von großer Wichtigkeit.

Das für meine Tierexperimente verwendete Humanalbumin kann als stabilisatorfrei bezeichnet werden. Dies bedeutet, daß bei den Tierversuchen die reine Humanalbuminwirkung studiert werden konnte. Diese Feststellung ist wichtig, da kurz nach der Vorveröffentlichung dieser Arbeit (1) eine klinische Untersuchung durchgeführt wurde, in welcher eben-

=====

x Na Caprylat + Na N-Acetyl-DL-Tryptophan

falls die Wirkung von Humanalbumin auf den Effekt der Fototherapie geprüft wurde (19). Die Ergebnisse dieser Untersuchung weichen von den tierexperimentellen dieser Arbeit ab. Leider ist jedoch kein echter Vergleich möglich, da das in der klinischen Untersuchung verwendete Humanalbumin bilirubinverdrängende Stabilisatoren enthielt (x).

Die Autoren fanden in der mit Albumin behandelten Gruppe zwar ein höheres Gesamtalbumin, berichten aber selbst, daß es sich dabei im wesentlichen um nicht bindendes Albumin gehandelt habe, an welches eine Bilirubinankopplung nicht möglich war.

Die Untersuchungen von Wong et al. (51) wurden zu einer Zeit durchgeführt, als es noch nicht möglich war stabilisatorfreies Albumin für den klinischen Gebrauch zu gewinnen. Nähere Angaben über derartige Zusätze fehlen in ihrer Arbeit.

Die Frage, ob stabilisatorfreies Humanalbumin auch bei neugeborenen Kindern eine Verbesserung des Fototherapieeffekts bewirkt, ist offen. Sie wird Gegenstand klinischer Untersuchungen sein.

Wenn bei Neugeborenen Humanalbumininjektionen vorgenommen werden, muß eine Volumenüberlastung sorgfältig verhütet werden. In der Vorveröffentlichung dieser Arbeit (1) sind 1 - 1,5 - (2)g Albumin/kg Körpergewicht als mögliche Dosen angegeben, durch die so gut wie keine Gefahr einer Volumenüberlastung entsteht.

=====

x 5 mmol/l N-Acetyltryptophan + 5 mmol/l Na-Caprylat

VII. Zusammenfassung

In 18 Versuchsreihen wurde der Einfluß von verschiedenen Dosen i.v. oder s.c. verabreichter Humanalbumin- oder NaCl-Lösungen auf den Effekt der Fototherapie bei 3 - 5 Tage und 1 Monat alten Gunn-Ratten studiert.

Die Bestrahlung erfolgte mit Philips BAM blue- und Osram daylight-Leuchtstofflampen. Vergleichsgruppen von Tieren wurden im Dunkeln gehalten. Bei 333 Ratten wurden insgesamt über 1.800 Blutentnahmen und Bilirubinbestimmungen vorgenommen. In einigen Versuchen wurden zusätzlich Gesamt-Serum-Protein-Bestimmungen durchgeführt.

Bei den Kontrollgruppen im Dunkeln bewirkten Humanalbumin-injektionen (in ausreichender Dosierung von 2 - 4 g Albumin/kg) eine Erhöhung der SBK. Diese Erhöhung war bei den 3 - 5 Tage alten Ratten deutlicher ausgeprägt als bei 1 Monat alten. Die SBK der kleinen Ratten stieg schneller an als die der großen. Unterschiedlich hohe Albumindosen bewirkten bei jungen Ratten größere Konzentrationsunterschiede als bei alten.

Bei den bestrahlten Gruppen zeigte sich, daß injiziertes Humanalbumin den Effekt der Fototherapie steigert.

Diese Steigerung war bei den 3 - 5 Tage alten Ratten deutlicher ausgeprägt als bei den 1 Monat alten.

Die These von Wong et al. (51), daß von Albumin in den Intravasalraum gezogenes Bilirubin außerhalb der Reichweite des blauen Lichtes sei, hat sich im Tierexperiment nicht bestätigt.

Durch s.c. Injektionen konnten keine wesentlich besseren Bestrahlungsergebnisse erzielt werden als durch i.v. In-

jektionen. Während der ersten Stunden waren zwar kleine Unterschiede feststellbar, im ganzen war die Injektionsart jedoch ohne Bedeutung. Die Spekulation, daß das in dem subkutan gesetzten Albumindepot angereicherte Bilirubin zu einer nennenswerten Verbesserung des Fototherapieeffekts führen würde, hat sich nicht bestätigt.

Es erwies sich als unmöglich, den Erfolg einer Fototherapie nach Albumininjektionen allein aufgrund der gemessenen SBK-Werte abzuschätzen. Die durch Albumin vom Extra- in den Intravasalraum gezogene Menge an Bilirubin mußte mit berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse früherer Arbeiten von Ballowitz und Wiese (47,48), sowie die Ergebnisse dieser Arbeit, ermöglichten es in nur einer Formel die Konzentrations/Zeit-Funktion von Bilirubin nach s.c. Applikation von Albumin und anschließender Fototherapie darzustellen (siehe Formel 8 auf S. 56).

Die Frage, ob stabilisatorfreies Humanalbumin bei neugeborenen Kindern ebenfalls eine Verbesserung des Fototherapieeffekts bewirkt ist offen. Sie wird Gegenstand klinischer Untersuchungen sein.

VIII. Literaturverzeichnis

- 1.) BALLOWITZ, L. The influence of albumin ad-
WIESE, G. ministration on the effect of
STEIGERWALD, A. phototherapy in Gunn rats.
Intensive Care in the Newb. III 2
87 - 99 (1981)
- 2.) BALLOWITZ, L. Effects of blue and white
light on infant (Gunn) rats
and on lactating mother rats.
Biol. Neonat. 19,
409 - 425 (1971)
- 3.) BALLOWITZ, L. Hyperbilirubinämie bei Neu-
und Frühgeborenen.
Pädiat. prax. 13,
213 - 230 (1973/74)
- 4.) BALLOWITZ, L. Effects of drugs on infant
HANEFELD, F. Gunn rats under phototherapy.
Birth Defects: Orig. Art. Ser. 12,
61 - 80 (1976)
- 5.) BALLOWITZ, L. The influence of various
HANEFELD, F. aminoglycoside preparations on
SCHMID, H. bilirubin/albumin binding.
J. Perinat. Med. 4,
168 - 183 (1976)
- 6.) BALLOWITZ, L. Phototherapy in Gunn rats.
GEUTLER, G. Biol. Neonat. 31,
KROCHMANN, J. 229 (1977)
PANNITSCHKA, R.
ROEMER, G.
ROEMER, L.

- 7.) BALLOWITZ, L.
GEUTLER, G.
GOEBEL, A.
KROCHMANN, J.
Dose-Response Relationships in
Phototherapy.
Intensive Care in the Newborn II.
317 - 325 (1978)
- 8.) BALLOWITZ, L.
SCHMID, J.
SIEGERT, M.
STEFFEN, B.
Effects of stabilizers in prepa-
rations of human serum albumin on
the serum bilirubin in Gunn rats.
Acta Paediat. Scand. 67,
505 (1978)
- 9.) BALLOWITZ, L.
Bilirubin encephalopathy: chan-
ging concepts.
Brain & Developm. V. 2, Nr. 3
219 - 227 (1980)
- 10.) BELCHER, E.H.
HARRISS, E.B.
Studies of plasma volume, red
cell volume and total blood
volume in young growing rats.
J. Physiol. 139,
64 (1957)
- 11.) BENNHOLD, H.
Über die Vehikelfunktion der
Serumeiweißkörper.
Erg. Inn. Med. Kinderheilk. 42,
273 (1932)
- 12.) BRODERSEN, R.
HANSEN, P.
Bilirubin displacing effect of
stabilizers added to injectable
preparations of human serum
albumin.
Acta Paediatr. Scand. 66,
133 (1977)

- 13.) BRODERSEN, R. Prevention of kernikterus, based
on recent progress in bilirubin
chemistry.
Acta Paediatr. Scand. 66,
625 (1977)
- 14.) BRODERSEN, R. Free bilirubin in blood plasma
of the newborn: Effects of
albumin, fatty acids, pH, dis-
placing drugs, and phototherapy.
Intensive Care of the Newb. II,
331 - 345 (1978)
- 15.) BRODERSEN, R. Bilirubin transport in the new-
born infant, reviewed with
relation to kernicterus.
The Journ. of Pediatrics, 96,
349 - 356 (1980)
- 16.) BRODERSEN, R. Bilirubin interaction with
albumin and tissues.
Intens. Care in the Newb. III
105 - 113 (1981)
- 17.) CREMER, R.C. Influence of light on the
PERRYMAN, P.W. hyperbilirubinemia of infants.
RICHARDS, D.H. Lancet, 1,
1094 - 1097 (1958)
- 18.) DARROW, D.C. The serum albumin and globulin
CARY, M.K. of newborn, premature and normal
infants.
J. Pediat. 3,
573 (1933)

- 19.) EBBESEN, F.
BRODERSEN, R.
Albumin administration combined with phototherapy in treatment of hyperbilirubinemia in low-birth-weight infants. Acta Paediatr. Scand. 70, 649 - 653 (1981)
- 20.) FETTE, J.
Die Wirkung von intravenösen Albumingaben bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie. Inaug. Diss. FU Berlin (1971)
- 21.) GARDINER, M.E.
FINLAY-JONES, J.-M.
MORGAN, E.H.
Catabolism and urinary excretion of albumin and transferrin before and after intravenous injections of albumin in the rat: With observations on the urinary excretion of IgG globulin. Biochem. Med. 8, 287 (1973)
- 22.) GUNN, C.H.
Hereditary acholuric jaundice in a new mutant strain of rats. J. Hered. 29, 137 - 139 (1938)
- 23.) HAMPEL, C.
Die Wirkung verschiedener Leuchtstofflampen auf das Serumbilirubin in vivo und in vitro. Inaug. Diss. FU Berlin (1975)

- 24.) HANEFELD, F. Histochemical studies in infant
NATZSCHKA, J. Gunn rats with kernicterus.
Neuropäd. 4,
428 - 438 (1971)
- 25.) HARRIS, R.C. Kernicterus in premature in-
LUCEY, J.F. fants associated with low
MACLEAN, J.R. concentrations of bilirubin
in the plasma.
Pediatrics, 21,
875 (1958)
- 26.) HSIA, D.Y.Y. Erythroblastosis fetalis.
ALLEN, F.H., Jr. VII. Studies of serum bilirubin
GELLIS, S.S. in relation to kernicterus.
DIAMOND, L.K. New Engl. J. Med. 247,
668 - 671 (1952)
- 27.) JAROFKE, R. Die Serumproteine der wachsen-
SIEGERT, M. den Gunn-Ratte.
BALLOWITZ, L. Res. Exp. Me. (Berlin) 178,
117 - 130 (1981)
- 28.) JOHNSON, L. Kernicterus in rats with an in-
SARMIENTO, F. herited deficiency of glucuronyl-
BLANC, W.A. transferase.
DAY, R. Amer.J.Dis.Child. 97,
591 - 608 (1959)

- 29.) JOHNSON, L.
GARCIA, M.L.
FIGUEROA, E.
SARIENTO, F.
Kernicterus in rats lacking glucuronyl transferase.
II. Factors which alter bilirubin concentration and frequency of kernicterus.
Am.J.Dis.Child. 101,
322 (1961)
- 30.) KORN, J.
Korrelation zwischen Serum-Bilirubin-Gehalt, Sephadex-Gel-Filtrationstest und Kernikterus.
Inaug.Diss.FU Berlin (1977)
- 31.) MUSTAFA, G.
KING, T.E.
Binding of bilirubin with lipid.
A possible mechanism of its toxic reaction in mitochondria.
J. Biol. Chem. 245,
1084 - 1089 (1970)
- 32.) ODELL, G.B.
Studies in kernicterus. I.
The protein binding of bilirubin.
J. Clin. Invest. 38,
823 - 833 (1959)
- 33.) ODELL, G.B.
BROWN, R.
HOLZMAN, N.A.
1970 in Birth Defects: Original Article Series, vol. Vi, N. 2 (Bergsma.D. ed.) pp. 31 - 36.
The Williams and Wilkings Company, Baltimore.
- 34.) OSTROW, J.D.
BRANHAM, R.
Photodecay of bilirubin in vitro and in the jaundiced (Gunn) rat.
Birth Defects Orig.Art.Ser. 6, (2)
93 (1970)

- 35.) OSTROW, J.D. Semin.Hemat. 2,
113 - 125 (1972)
- 36.) PEDERSEN, A.O. Photooxidation of human
SCHØNHEYDER, F. serum albumin and its complex
BRQDERSEN, R. with bilirubin.
Eur. J. Biochem. 72,
213 - 22 (1977)
- 37.) RÜMER, G. Lichtdosis-Wirkungsrelationen
der Phototherapie nach Bestrahlung
mit verschiedenen Lichtfarben,
abgeleitet aus Untersuchungen an
Gunn-Ratten.
Inaug. Diss. FU Berlin (1977)
- 38.) SCHMID, R. Interaction of bilirubin with
DIAMOND, I. albumin.
HAMMAKER, L. Natur (London) 206,
GUNDERSEN, C.B. 1041 (1965)
- 39.) SCHMIDT, D. Über den Einfluß von Albumin-
SYLIM-RAPOPORT, I. infusionen auf den Einstrom von
HÜBSCHMANN, K. Bilirubin und extravasaler
DIECKHOFF, J. Flüssigkeit in die Blutbahn bei
Neugeborenen.
Z.Kinderheilk. 89,
348 - 359 (1964)
- 40.) SCHMORL, G. Zur Kenntnis des Ikterus neo-
natorum, insbesondere der dabei
auftretenden Gehirnveränderungen.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 6,
109 - 115 (1903)

- 41.) SCHNEIDER, W. Technical improvements in heat-ethanol isolation of serum albumin.
WOLTER, D. Blut 33,
McCarty, L.J. 275 - 280 (1976)
- 42.) SCHWEITZER, K.U. Einfluß von Medikamenten, die Bilirubin aus der Albuminbindung verdrängen, auf den Sephadex-Gel-Filtrationstest (SGFT)
Inaug. Diss. FU Berlin (1978)
- 43.) SIEGERT, M. Agarose-gel-electrophoresis of cerebral spinal fluid protein and analysis of pherogram profiles by analog computer.
SIEMES, H. J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 15,
635 - 644 (1977)
- 44.) SILVERMAN, W. Difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to 2 prophylactic antibiomatical regimens.
ANDERSEN, D. Pediatrics. 18
BLANC, W. 614 (1956)
CROIZIER, D.
- 45.) VOGL, T.P. Effect of intermittent phototherapy on bilirubin dynamics in Gunn rats.
CHESKIN, H. Pediat. Res. 11,
BLUMENFELD, T.A. 1021 - 1026 (1977)
SPECK, W.T.
KOENIGSBERGER, M.R.

- 46.) WIESE, G. Pharmacokinetic studies during
intermittent phototherapy.
Biological Res. in Pregn.
Vol. 1 N. 4
166 - 171 (1980)
- 47.) WIESE, G. Mathematical analyses of the
BALLOWITZ, L. "rebound effect" following
phototherapy in hyperbilirubin-
emia.
Biol. Res. in Preg. Vol. 1 Nr. 4
162 - 165 (1980)
- 48.) WIESE, G. Enhancement of the phototherapy
BALLOWITZ, L. effect by albumin in Gunn rats.
Investigations on the optimal
dose.
Eur. J. Pediatr. 135,
297 - 302 (1981)
- 49.) WIESE, G. Phototherapy in Gunn rats.
BALLOWITZ, L. II. Further calculations on the
effectivity of different
irradiances (E_{bili})
Biol. of the Neonate, 39,
113 - 116 (1981)
- 50.) WIRJADI, D. Der Einfluss von Riboflavin auf
den Effekt der Fototherapie bei
jungen Gunn-Ratten.
Inaug. Diss. FU Berlin (1978)

- 51.) WONG, Y.K. Effect of albumin administration
SHUTTLEWORTH, G.R. on phototherapy for neonatal
WOOD, B.S.B. jaundice.
Archives of Dis. in Childh. 47,
241 - 245 (1972)
- 52.) ZIMMERMAN, H.M. Kernikterus, jaundice of
YANNET, H. nuclear masses of the brain.
Amer. J.Dis.Childh. 45,
740 (1933)
- 53.) ZUELZER, W.W. Neonatal Jaundice.
BROWN, A.K. Amer. J.Dis.Childh. 45,
59 - 62 (1970)

Frau Professor Dr. L. BALLOWITZ danke ich besonders herzlich für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung während des Fortgangs des praktischen Teils sowie ihr förderndes Interesse am Fortschreiten meiner Arbeit und Ihre Bereitschaft, jederzeit auf meine Fragen einzugehen.

Für die Erstellung der mathematischen Formeln und Berechnungen möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. G. WIESE bedanken.

Für das für diese Arbeit zur Verfügung gestellte Humanalbumin bedanke ich mich bei der Firma SCHURA BLUTDERIVATE, Krefeld.

Bei Frau E. GOITIA bedanke ich mich für die Erstellung der Proteinanalysen.

Dank gilt auch den Tierpflegern Frau R. LUDWIG und Herrn A. DINTEL, die mich bei der Durchführung des praktischen Teils dieser Arbeit sehr unterstützt haben.

Lebenslauf

Am 24. März 1949 wurde ich als erstes Kind meiner Eltern Hedwig und Josef Steigerwald in Schöllkrippen (Bayern) geboren. Ich wuchs dort auf und besuchte 9 Jahre lang die Volksschule.

Danach ging ich 3 Jahre auf eine Handelsschule nach Aschaffenburg und machte anschließend eine Lehre als Industriekaufmann, die ich 1969 abschloß.

Ich lebte dann ein Jahr lang in London und ging danach nach Berlin, wo ich auf einer Abendschule das Abitur nachholte.

Hiernach studierte ich zunächst zwei Semester lang Philosophie und Physik, wechselte jedoch im Sommersemester 1975 das Studienfach und studierte Medizin.

Im März 1977 legte ich in Berlin die Ärztliche Vorprüfung und im November 1981 die Ärztliche Prüfung ab.

